

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Untersuchungen zur Gefahr einer Innenohrschädigung durch vestibulär evozierte
myogene Potentiale unter Verwendung des Distorsionsproduktes otoakustischer
Emissionen und weiterer audiologischer Verfahren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Johannes Mayerhofer
aus
Landshut

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kai Bötzel

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Maria Schuster
Prof. Dr. Markus Suckfüll

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Eike Krause

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2013

Meinem Großvater
Dr.med. Albert Stieß

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Grundlagen	10
2.1	Strukturen des Innenohrs	10
2.1.1	Cochlea.....	10
2.1.2	Das Corti-Organ	12
2.1.3	Sensorische Transduktion	12
2.1.4	Akustische Traumata.....	13
2.2	Die Schallverarbeitung in der Cochlea.....	16
2.2.1	Makromechanische Funktion: Wanderwelle.....	16
2.2.2	Mikromechanische Funktion: cochleärer Verstärker	16
2.2.3	Nichtlinearität des cochleären Verstärkungsmechanismus	18
2.2.4	Recruitment	19
2.3	Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen (DPOAE).....	20
2.3.1	Otoakustische Emissionen (OAE).....	20
2.3.2	Entstehung der DPOAE	21
2.3.3	Reizparadigma zur optimalen Auslösung der DPOAE	22
2.3.4	Hinweise beim Einsatz der DPOAE.....	23
2.3.5	DPOAE-Wachstumsfunktionen	24
2.3.6	Schätzung der Hörschwelle mittels DPOAE-Wachstumsfunktionen	24
2.4	VEMP	26
3	Material und Methoden	29
3.1	Technische Ausstattung	29
3.1.1	Audiometrische Eignungstests	29
3.1.2	DPOAE-Registrierung	32
3.1.3	Ableitung der vestibulär evozierten myogenen Potenziale	36
3.1.3.1	Apparativer Aufbau	36
3.1.3.2	Praktische Durchführung	40
3.2	Versuchsaufbau	41
3.2.1	Auswahl von 30 Studienteilnehmern und allgemeine Vorbereitungen.....	41
3.2.2	Ablauf der Messaufnahmen	42
3.3	Auswertung.....	45

3.3.1	Behandlung der DPOAE-Rohdaten	45
3.3.2	Auswertung der Tonaudiometrie.....	48
3.3.3	Auswertung der vestibulär evozierten myogenen Potentiale	48
4	Ergebnisse	51
4.1	Ergebnisse der VEMP-Messung.....	51
4.2	Ergebnisse der DPOAE nach Exposition	53
4.2.1	DPOAE-Pegeländerung nach Lärmexposition: Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Seite	53
4.2.2	DPOAE-Wachstumsfunktionen vor und nach Exposition: Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Seite	56
4.2.3	Veränderungen der geschätzten DPOAE-Hörschwellen am ipsilateralen und kontralateralen Ohr.....	60
4.2.4	Statistische Testverfahren	63
4.2.4.1	Signifikante Unterschiede zwischen Vor- und Nachmessung auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite	63
4.2.4.2	Signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegeländerungen zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite	64
4.3	Ergebnisse der Tonaudiometrie nach Exposition	64
4.3.1	Änderungen der Hörschwellen nach Lärmexposition.....	64
4.3.2	Statistisches Verfahren.....	65
4.4	Vergleich des subjektiven Empfindens nach Lärmexposition mit dem Messergebnis.....	66
4.5	Seitendifferenz in den Pegeländerungen und Einfluss des Geschlechts auf die DPOAE-Änderung	68
4.6	DPOAE-Pegeländerungen über 24h nach Lärmexposition.....	68
4.6.1	Gesamt-Verlaufskurven der Probandengruppe für die ipsilaterale und kontralaterale Seite.....	68
4.6.2	Einzel-Verlaufskurven der Probandengruppe bei gleichen Messbedingungen..	69
4.6.3	Fallbeispiel eines Probanden mit abnehmenden DPOAE-Pegeln bei unterschiedlichen Messbedingungen.....	73
4.6.4	Statistische Testverfahren	74
4.6.4.1	Signifikante Unterschiede zwischen Vor- und 24 h-Messung auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite	74

4.6.4.2	Signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegeländerungen zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite	76
5	Diskussion	77
6	Schluss.....	83
7	Literaturverzeichnis.....	84
8	Danksagung	90

1 Einleitung

Seit rund 15 Jahren werden vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) an HNO- und neurologischen Kliniken im Rahmen der Diagnostik verschiedener vestibulärer Krankheitsbilder abgeleitet. Die VEMP-Untersuchung erlaubt es, selektiv und seitengetrennt die Funktion des Sacculus und damit die Integrität des unteren Vestibularisnerven zu beurteilen sowie Schädigungen in diesen Bereichen zu erkennen.

Veränderungen der VEMP treten zum Beispiel bereits im Frühstadium bei Morbus Menière im Rahmen eines cochleosacculären Hydrops auf. Weiterhin können die VEMP neben dem Kopfdrehtest nach Halmagyi und der kalorischen und rotatorischen Nystagmusprüfung als schneller Screening-Test bei der Vestibulopathie verschiedener Ursache eingesetzt werden. Bei der Neuritis vestibularis kann geprüft werden, ob der inferiore Ast des Nerven ausgespart bleibt, wie dies oft der Fall ist, oder ob die Entzündung den gesamten Vestibularisnerven betrifft (Fetter and Dichgans 1996). Auch bei der Früherkennung von Vestibularisschwannomen ist die Ableitung der VEMP von Bedeutung. Wenn durch den Tumor der untere der beiden Vestibularisnervenäste geschädigt oder mitgeschädigt wird, kann mit einer Veränderung der Potentiale gerechnet werden (Hamann and Haarfeldt 2006).

Schließlich lässt sich auch eine bestehende Bogengangsfistel mithilfe von VEMP diagnostizieren (Brantberg, Bergenius et al. 1999; Streubel, Cremer et al. 2001).

Bei der Ableitung der cervicalen VEMP bedient man sich eines disynaptischen Reflexes. Er beruht auf einer kurzen Inhibition der Halsmuskulatur durch akustische Reizung des Sacculus in einem spezifischen Frequenzbereich. Ein- oder beidseitig präsentierte Ton- oder Clickreize hoher Intensität produzieren inhibitorische Potentiale mit kurzen Latenzzeiten im tonisch kontrahierten, ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus (Colebatch, Halmagyi et al. 1994; Colebatch 2001; Rosengren, Welgampola et al. 2010). Dort können VEMP mittels Oberflächenelektroden und mit der üblichen elektrophysiologischen Technik (Triggerung, Verstärkung, Mittelwertbildung) abgeleitet werden.

Um verwertbare VEMP zu erhalten, verwendet man akustische Reize, die bis zu 200 Mal nacheinander präsentiert werden, Reizintensitäten zwischen 120 – 145 dB SPL und eine Reizdauer von weniger als 10 ms aufweisen.

Mit diesen Eigenschaften fallen die Ton- und Clickreize der VEMP-Messung in die Kategorie des Impulslärms. Dieser wird definiert als Lärm, bestehend aus einzelnen Impulsen mit einer

Dauer von weniger als einer Sekunde und Spitzenpegel, die mindestens 15 dB höher sind als bestehende Hintergrundgeräusche (Starck, Toppila et al. 2003).

Schalleinwirkungen dieser Größenordnung, wie sie bei der VEMP-Messung vorkommen, können prinzipiell Hörschäden verursachen. Der Grad des Hörverlustes bei Belastung durch Lärm hängt generell vom Schweregrad und von der Dauer der Exposition, von der Zeit zwischen Exposition und Beurteilung des Hörvermögens und von der Vulnerabilität des Ohres ab. Die Änderungen des Hörvermögens können hierbei reversibel sein oder persistieren.

Impulslärm hat im Vergleich zu Dauerlärm gleicher Intensität bei hohen Lärmpegeln eine größere hörschädigende Wirkung (Toppila, Pyykko et al. 2000).

Das Prinzip des Energievergleichs zur Abschätzung der Vulnerabilität des Gehörs auf bestimmte Lärmexposition lässt sich gut bei Dauerlärm anwenden, versagt aber bei Bestimmung des Gefährdungspotentials mit Impulslärm. Grund dafür ist, dass Impulse häufig so kurz sind, dass sie nur einen minimalen Beitrag zum Energiegehalt liefern.

Weiterhin ist zu beachten, dass bei einer Impulsdauer von weniger als 200 ms die Lautstärkeempfindung stetig abnimmt, da Lautstärke subjektiv aus einer Kombination von Schalldruckpegel und Zeitdauer bestimmt wird (Starck, Toppila et al. 2003). Bei Impulslärm, wie er durch Knallkörper oder eben auch in der VEMP-Messung erzeugt wird, ist das Ohr deshalb möglicherweise gehörschädigenden Schalldruckpegeln ausgesetzt, ohne dass dies als solches empfunden oder wahrgenommen wird.

Um Hörschäden aufzuspüren, nutzt man zum einen die „klassische“ Tonschwellenaudiometrie mit Überprüfung der Luft- und Knochenleitung. Der Einfluss von Schallereignissen auf das Gehör wird durch Messungen vor und nach der Lärmexposition bestimmt. Die Differenz zwischen den absoluten Hörschwellen vor und nach der Schalleinwirkung wird als temporary threshold shift (TTS) bezeichnet.

Da der Aufmerksamkeitsgrad des Untersuchten und seine Kooperationsfähigkeit entscheidend zum Ergebnis des Audiometrietests beitragen und dieses eventuell verfälschen können, werden zunehmend auch neue, objektivere Messmethoden eingesetzt.

Ein objektives Verfahren zur Erfassung von Hörschäden sind die otoakustischen Emissionen. Die otoakustischen Emissionen (OAE) entstehen im Innenohr (Kemp 1978) und geben die Funktion der äußeren Haarzellen wider. Übermäßig laute Schalleinwirkungen führen zu Schäden am Corti-Organ, speziell zuerst am schwächsten Glied in der Erregungskette, an den äußeren Haarzellen. In zahlreichen Studien an Tieren und Menschen konnte der Einsatz von

OAE zur Aufdeckung von solchen Haarzellschäden am Innenohr als ein zuverlässiges diagnostisches Verfahren herausgestellt werden (Vinck, Van Cauwenberge et al. 1999; Avan, Bonfils et al. 2001; Kemp 2002; Davis, Qiu et al. 2004).

Vorteile bei der Messung von OAE gegenüber der Tonaudiometrie sind zum einen die höhere Sensitivität für frühe und milde Hörschäden (Lucertini, Moleti et al. 2002; Lapsley Miller, Marshall et al. 2006). Die Ergebnisse der OAE sind darüber hinaus objektiv ermittelt, frequenzspezifisch, relativ konstant und stabil (Attias, Horovitz et al. 2001; Janssen, Niedermeyer et al. 2006).

OAE eignen sich auch, um speziell durch Impulslärm induzierte Hörschäden aufzudecken (Emmerich, Richter et al. 2000; Konopka, Zalewski et al. 2001). In den meisten Fällen werden hierbei Distorsionsprodukt-Emissionen (DPOAE) eingesetzt.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob bei Auslösen der VEMP mittels akustischer Reize nahe der Unbehaglichkeitsgrenze (133 dB SPL) eine Schädigung des Innenohres verursacht wird. In der Durchführung als auch im Reizschema der VEMP-Messung orientierten wir uns an den tagtäglich durchgeführten klinischen VEMP-Tests in der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Großhadern. Mit Hilfe der Tonaudiometrie und DPOAE sollen möglicherweise auftretende klinische als auch subklinische Hörschäden erkannt werden.

Zusätzlich wurde das Hörvermögen bis 24 Stunden nach der Lärmexposition untersucht um eine Unterscheidung zwischen temporärer und bleibender Innenohrschädigung machen zu können. Im Falle einer diskreten, funktionellen Schädigung der äußeren Haarzellen durch die VEMP erwarteten wir rein subklinische Änderungen in Form von Emissionsabfällen der OAE, nicht aber Hörschwellenverschiebungen im Tonaudiogramm.

Sollte unsere Untersuchung eine temporäre Veränderung oder evtl. eine anhaltende Schädigung der Haarzellen des Innenohres durch die VEMP-Untersuchung zeigen, hätte das Konsequenzen auf die Indikationsstellung, Messmethodik und die Patientenaufklärung.

2 Grundlagen

2.1 *Strukturen des Innenohrs*

2.1.1 Cochlea

Die Cochlea ist ein durch Knochen ausgebildeter, schneckenförmiger Hohlraum im Felsenbein. Sie enthält drei flüssigkeitsgefüllte membranöse Gänge, die sich um die knöcherne Achse der Cochlea, den Modiolus winden (siehe Abbildung E1_B).

Die Scala vestibuli beginnt an der Basis der Hörschnecke und wird durch das ovale Fenster vom Mittelohr abgegrenzt. An der Spitze, dem Apex, schließt sich über das Helicotrema die Scala tympani an, welche an der Basis am runden Fenster endet. Beide Hohlräume enthalten Perilymphe, eine Flüssigkeit mit ähnlicher Ionenkonstellation wie im extrazellulären Milieu. Dazwischen liegt die Scala media, die oberhalb durch die Reissnersche Membran von der Scala vestibuli und unterhalb durch die Basilarmembran von der Scala tympani getrennt ist. Im Inneren ist sie mit Endolymphe gefüllt, die eine hohe Konzentration an Kalium und eine geringe Konzentration an Natrium aufweist.

Aktiver Ionentransport und passive Diffusion sind die zwei Mechanismen zur Aufrechterhaltung der unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen in Endo- und Perilymphe. Sie ermöglichen durch das entstehende hohe Potentialgefälle zwischen dem Corti-Organ und der ihm umgebenden Endolymphe den sensorischen Transduktionsprozess.

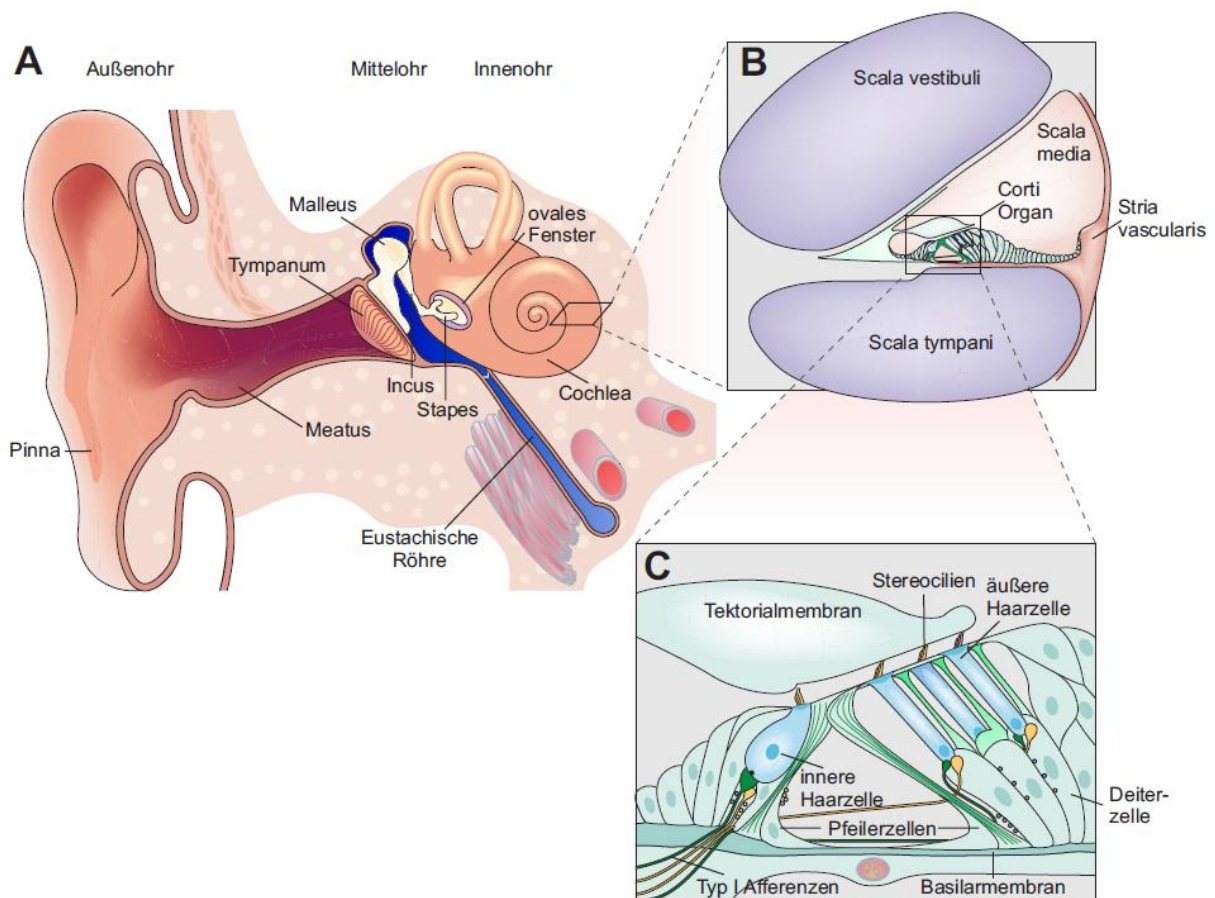


Abbildung E1: Schematischer Aufbau des menschlichen Ohrs.

A: Übersicht mit Außen-, Mittel- und Innenohr

B: Querschnitt durch eine Windung der Cochlea mit den drei flüssigkeitsgefüllten Kompartimenten Scala vestibuli, Scala media (mit darin befindlichem Corti-Organ) und Scala tympani

C: Detailansicht des auf der Basilarmembran liegenden Corti-Organ mit drei Reihen äußerer Haarzellen, einer Reihe innerer Haarzellen und verschiedenen Stützzellen. Die Haarzellen werden von der Tektorialmembran überdeckt, in die die Stereozilien der äußeren Haarzellen eingebettet sind. Verändert nach Brown et al. (2008)

2.1.2 Das Corti-Organ

Das von Endolymphe umspülte Corti-Organ sitzt innerhalb der Scala media der Basilarmembran auf und ist für die Umwandlung der akustischen Reize in Nervenimpulse verantwortlich (siehe Abbildung E1_B). Es handelt sich um ein geordnetes System von Sinnes- und Stützzellen. Eine Reihe von inneren und drei Reihen von äußeren Haarzellen bilden hierbei die Rezeptorzellen (siehe Abbildung E1_C). Beide Arten von Haarzellen besitzen an ihrem apikalen Zellpol haarähnliche Strukturen unterschiedlicher Länge, die Stereozilien. Das jeweils kürzere Zilium ist durch einen Eiweißfaden mit dem längeren benachbarten Zilium verbunden. Am Ansatz der sogenannten „tip-links“ an dem längeren Stereozilium liegen Ionenkanäle, die für den Transduktionsprozess wichtig sind (siehe unten).

Die Spitzen der längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen sind in der Tektorialmembran verankert, einer azellulären Gallertschicht, die dem Corti-Organ aufliegt. Die Zilien der inneren Haarzellen stehen nicht in Kontakt mit der Tektorialmembran.

2.1.3 Sensorische Transduktion

Durch die von Schall erzeugten Auf- und Abwärtsbewegungen der cochleären Trennwand verschieben sich Tektorial- und Basilarmembran gegeneinander. Die Scherbewegungen führen zu einem Auslenken der Stereozilien der äußeren Haarzellen, da diese - eingebettet in die Tektorialmembran - durch den Zug direkt abgelenkt werden. Der dadurch ausgelöste Flüssigkeitsstrom im Subtektorialraum lenkt indirekt auch die Stereozilien der in einer dichten Reihe stehenden inneren Haarzellen aus (Gekle 2010).

Werden die Stereozilien in Richtung des größten Stereoziliums ausgelenkt, erhöht dies die Spannung in den „tip-links“. Folglich steigt die Öffnungswahrscheinlichkeit von in direkter Nachbarschaft befindlicher mechanosensitiver Ionenkanäle, den Transduktionskanälen. Mittels der kaliumsezernierenden Stria vascularis in der Scala media wird zwischen der kaliumreichen Endolymphe und der Intrazellulärflüssigkeit der Haarzellen ein hoher elektrischer und osmotischer Gradient (ca. 140mV) aufgebaut. Das Öffnen der Transduktionskanäle bewirkt daher einen schnellen Kalium-Einstrom in die Zelle und löst eine Depolarisation aus. Die Auslenkung der Stereozilien in Richtung des kürzeren Stereoziliums entspannt die Tip-Links, schließt die Transduktionskanäle und bedingt eine Repolarisation. Die Depolarisation erzeugt ein Rezeptorpotential in den inneren Haarzellen

und führt am basalen Pol über spannungsabhängige Calciumkanäle zur verstärkten Ausschüttung von Glutamat an den nachgeschalteten afferenten Neuronen (Gekle 2010).

Die hier beschriebene Umwandlung von mechanischen Schwingungen der Tektorialmembran in elektrische Ströme wird als mechano-elektrische Transduktion (MET) bezeichnet (Ashmore 2002).

Bei den äußeren Haarzellen bewirken die Spannungsänderungen oszillierende Längenänderungen. Die Funktion der äußeren Haarzellen wird in den nächsten Kapiteln genauer erläutert.

2.1.4 Akustische Traumata

Eine starke Lärmexposition kann das Ohr schädigen und einen Hörverlust verursachen. Die Hörminderung tritt bei begrenzter Dauer und Intensität der Schalleinwirkung nur vorübergehend auf, was als „temporary threshold shift“ (TTS) bezeichnet wird. Stunden bis Wochen nach der Exposition kommt es hierbei typischerweise zu einer allmählichen Erholung des Hörvermögens. Fällt die Lärmexposition stärker und länger aus, treten irreversible Schäden des Ohrs mit definitivem Hörverlust ein, welcher „permanent threshold shift“ (PTS) genannt wird. Ausschlaggebend für die Art der Schädigung und des dadurch implizierten Hörverlustes sind die Expositionszeit, der Spitzenschalldruck, die Art des Schalles (Dauerschall oder transient) und die Vulnerabilität des Ohres (Janssen 2000).

Handelt es sich um Schallquellen mit schmalbandigen Signalen, gleicht die Frequenz des maximalen Hörverlustes der Stimulationsfrequenz (Lim and Melnick 1971; Spoendlin 1971; Liberman and Kiang 1978). Breitbandiges Rauschen, Impulsschallereignisse und Gewehrschüsse führen dagegen zu einem maximalen Hörverlust typischerweise um 4000 Hz (sogenannte C5-Senke). Zum einen ist das Ohr in diesem Frequenzbereich am sensibelsten, da die individuelle Resonanzfrequenz des äußeren Gehörgangs gerade bei diesen Frequenzen liegt (Pierson, Gerhardt et al. 1994). Zum anderen haben Impulsschallereignisse viele spektrale Anteile im Bereich zwischen 2000 und 8000 Hz. Dazu kommt noch der fehlende Schutz durch den Stapediusreflex im Hochtonbereich oberhalb 1000 Hz (Hausler 2004).

Das akustische Trauma kann nach Rüedi und Furrer (1947) in drei Kategorien eingeteilt werden: Das Knalltrauma entsteht durch Impulsschallereignisse von sehr kurzer Dauer (<1,5 ms) mit Lärmpegeln >150 dB wie zum Beispiel bei Gewehrschüssen.

Plötzliche, intensive Druckstöße mit einer Dauer von >1,5 ms und Lautstärken >150 dB führen zu einem Explosionstrauma, bei dem neben Innenohrschäden auch Läsionen am

Mittelohr (z.B. Trommelfellrupturen) auftreten können. Das chronische Lärmtrauma ergibt sich durch jahrelange, ständige Beschallung mit mittleren Lärmpegeln >87 dB bei einer 40 h-Arbeitswoche.

Neben einer Gehörminderung findet man bei einem akustischen Trauma durch Schädigung der äußeren Haarzellen auch ein positives Recruitment (siehe unten) und ausbleibende otoakustische Emissionen (siehe unten) im betroffenen Frequenzbereich vor. Darüber hinaus leiden viele Lärmgeschädigte fortan an Tinnitus in Form von subjektiven Ohrgeräuschen, Ohrenpfeifen und Ohrensausen, die dauerhaft oder zeitweilig auftreten können.

Durch die licht- und elektronenmikroskopische Darstellung des Innenohrs nach intensiver Schallexposition konnten strukturelle Schäden vor allem an den Haarzellen sichtbar gemacht werden. Das schwächste Glied in der mechanischen Kette sind die äußeren Haarzellen, die daher als erstes von der Lärmschädigung betroffen sind (Spoendlin 1971; Lim 1976). Erste Veränderungen lassen sich an den Stereozilien der Haarzellen entdecken, diese können abreißen, agglutinieren oder die zwischen ihnen verlaufenden tip links können aufbrechen und zu einem strukturellen Integritätsverlust führen (Liberman 1987; Tsuprun, Schachern et al. 2003). Patuzzi (1998; 2002) führte kurzzeitige Schädigungen am Gehör mit begleitenden Hörschwellenänderung auf vorübergehende Inaktivierung mechano-elektrischer Transduktionskanäle im Bereich der Stereozilien zurück. TTS ist teilweise erklärbar durch den Stereozilienschaden und dessen anschließende Reparatur (Saunders and Flock 1986; Patuzzi 2002). Nordmann et al. (2000) berichten von einem bestehenden Zeitfenster ausgehend von der Diskonnektion der Spitze des größten Stereoziliums von der Tektorialmembran, in dem die Wiederanbindung der Spitze und somit eine Regeneration noch möglich ist.

Doch auch Schäden an Stützzellen des Corti-Organs wurden nach Impulslärm (Salvi, Hamernik & Henderson, 1979) und lautem Dauerlärm beobachtet. Im fortgeschrittenen Stadium sind zusätzlich die inneren Haarzellen betroffen, weiterhin kommt es zu Einrissen der Basalmembran und einer Atrophie der Stria vascularis. Das Anschwellen und die Ruptur der Nervenendigungen von afferenten Nervenfasern des Hörnervs wurde von Spoendlin (1971) beschrieben. Aufgrund einer übermäßigen Ausschüttung von Neurotransmittern (hier Glutamat) in Folge der Reizüberflutung bei starker Beschallung werden apoptotische Prozesse der Nervenzellen in Gang gesetzt (Exzitotoxizität). Auch hier kommt es teilweise zu einer Regeneration der Zellen und einer Wiederherstellung der Funktion, so dass diese Art der Schädigung vermutlich auch am TTS-Phänomen beteiligt ist (Robertson 1983).

Nach akustischer Traumatisierung wurden zudem die Schädigung der Blutgefäße an der lateralen Wand und damit einhergehend eine cochleäre Minderdurchblutung festgestellt, die stark abhängig von Dauer und Intensität der Lärmeinwirkung ist (Hultcrantz 1979; Lamm and Arnold 2000). Jede Art der Verminderung der Blutzufuhr, sei es auch nur transient, führt zu Hörschwellenschwünden und Untergang von vitalem Cochleagewebe.

Hauptauslöser für den Untergang von Haarzellen ist der im Innenohr sich aufbauende „oxidative Stress“. Mehrere Versuche haben gezeigt, dass schädigende Lärmbelastung mit der Aktivität von freien Radikalen in der Cochlea zusammenhängt (Yamane, Nakai et al. 1995; Ohlemiller, Wright et al. 1999). Als ungewolltes Nebenprodukt bei der aeroben Energiegewinnung in den Mitochondrien entstehen diese Superoxide in großen Mengen vor allem bei hohem Energiebedarf, wie es im Rahmen akustischer Traumata der Fall ist. Durch deren Schädigung von DNA und Abbau bestimmter Lipide und Proteine wird der Zelltod eingeleitet (Halliwell and Gutteridge 1999). Dabei laufen beide Formen des Zelltodes, die Apoptose und die Nekrose, nebeneinander ab (Hu, Guo et al. 2000; Hu, Henderson et al. 2002). Wesentlich ist die Tatsache, dass der Schädigungsprozess von äußeren Haarzellen schon während der Lärmbelastung beginnt und darüber hinaus im Laufe der darauf folgenden Tage noch weiter ausdehnt (Hamernik, Turrentine et al. 1986; Fredelius 1988; Hu, Henderson et al. 2002).

2.2 Die Schallverarbeitung in der Cochlea

Die Funktionsweise der Cochlea kann in eine makromechanische innerhalb der Flüssigkeitskompartimente und in eine zelluläre, mikromechanische aufgeteilt werden, wobei die makromechanische Funktion mehr der Frequenzanalyse und die mikromechanische mehr der Verstärkerfunktion zugeschrieben wird. Beide Funktionen sind eng miteinander verzahnt.

2.2.1 Makromechanische Funktion: Wanderwelle

Der Stapes überträgt am ovalen Fenster die mechanisch weitergeleiteten Schallwellen auf die Perilymphe der Scala vestibuli. Als Druckausgleich für die dadurch entstehenden Druckwellen im insgesamt starren Innenohr dient das runde Fenster am Ende der Scala tympani, das über Vorwölbungen ins Mittelohr den Schalldruck wieder abgeben kann (Frings and Müller 2010). Die elastische Reissnersche Membran wird durch die Druckschwankungen ausgelenkt und versetzt die Endolymphe in Bewegung. Die Längsbewegungen der Perilymphflüssigkeit lösen somit Querbewegungen des Endolymphschlauches, also der Scala media, aus (Tritthart 2011). Dabei wird auch die Basilarmembran zum Schwingen gebracht. Eine Wanderwelle entsteht, die sich vom ovalen Fenster bis zum Helicotrema ausbreitet und durch die Schallabsorption der Basilarmembran immer mehr an Höhe gewinnt. Das Maximum der Amplitude ist frequenzabhängig und befindet sich im Bereich der stärksten Absorption der Schallenergie (Gekle 2010). Voraussetzung für die Möglichkeit der Auftrennung der Frequenzen (Frequenzdispersion) entlang der Cochlea-Achse sind bestimmte physikalische Eigenschaften der Basilarmembran: Von der Basis zum Apex hin zunehmende Masse, Breite und abnehmende Steifigkeit ermöglichen die Frequenzselektivität, so dass hohe Frequenzen ein Maximum nahe der Basis und tiefe Frequenzen eine maximale Auslenkung nahe des Apex bewirken. Jeder Ton entspricht also einem Ort auf der Basilarmembran, was den Begriff der Tonotopie prägt (Gekle 2010).

2.2.2 Mikromechanische Funktion: cochleärer Verstärker

Allein durch die von Békésy 1961 aufgestellte Wanderwellentheorie (siehe oben) lässt sich die hohe Sensitivität und das gute Frequenzunterscheidungsvermögen des menschlichen Ohres nicht erklären. Die äußeren Haarzellen üben die Funktion eines cochleären Verstärkers aus und tragen wesentlich zur hohen Empfindlichkeit des Gehörs bei.

Im Rahmen des sensorischen Transduktionsprozesses am Ort der Reizfrequenz (siehe oben) bewirken abwechselnde Depolarisation und Hyperpolarisation der äußeren Haarzellen rhythmische Längenveränderungen (Brownell, Bader et al. 1985). Auf kleinster Ebene, integriert in die Zellwand, verändert das Motorprotein Prestin spannungsabhängig seine Konformation (Dallos and Fakler 2002). Die Energie dieser aktiven, im Mikrometer-Bereich liegenden Bewegungen wird auf die Tektorialmembran übertragen und verstärkt die Scherbewegungen zwischen Basilar- und Tektorialmembran um den Faktor 100-1000. Dadurch können auch niedrige Lautstärkepegel ($<50\text{dB SPL}$) über eine Verstärkung der ansonsten zu schwachen Wanderwelle eine Reizantwort der inneren Haarzelle erreichen, die Schallempfindlichkeit steigt. Durch die lokale Begrenzung der Verstärkungsfunktion wird die Basilarmembranauslenkung auf kleinere Bereiche fokussiert und erhöht somit auch die Frequenzauflösung (Frings and Müller 2010). Bei Verlust der äußeren Haarzellen durch Hörschädigung fehlt der sehr empfindliche aktive Verstärkungsprozess. Eine geringe Funktionseinschränkung der äußeren Haarzellen bewirkt schon eine deutlichen Abnahme der Sensitivität und Trennschärfe des Gehörs, was das Sprachverständnis im Störgeräuschbereich beeinträchtigt (Janssen 2000; Zenner 2000). Die Abbildung E2 veranschaulicht schematisch den Unterschied des Wanderwellenaufbaus bei aktiver (intakte äußere Haarzellen) und passiver Cochlea (gestörte Funktion äußerer Haarzellen). Es ergibt sich eine hohe und schmale Wanderwelle bei intakten äußeren Haarzellen. Dagegen verkümmert bei Ausfall des cochleären Verstärkers die Auslenkung zu einer flachen, breiten Welle (Dietrich 2009).

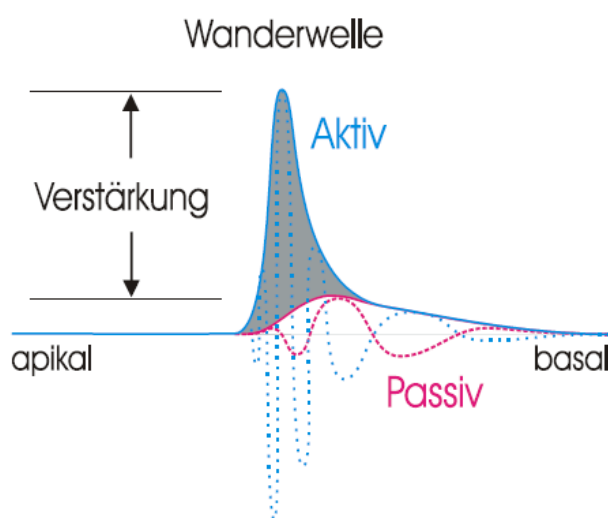


Abbildung E2: Schematische Darstellung der Wanderwelle mit und ohne aktive Verstärkung (Lehnhardt and Janssen 2001)

2.2.3 Nichtlinearität des cochleären Verstärkungsmechanismus

Das auditorische System weist einen großen Dynamikbereich auf. So können schon Druckabweichungen von 0,00002 Pa im mittleren Frequenzbereich zwischen etwa 1-3kHz vom menschlichen Gehör registriert werden, erst millionenfach höhere Drücke führen dazu, dass der Mensch die Schallwahrnehmung als unangenehm bis schmerzhaft empfindet (Oxenham and Bacon 2003). Um diese Schalldruck-Bandbreite vollständig abdecken zu können, muss im Ohr eine Dynamikkompression stattfinden. Umgesetzt wird dies mittels nichtlinearer Verstärkung durch die äußeren Haarzellen. Die Nichtlinearität bedeutet bei niedrigen Reizintensitäten eine überproportional hohen Verstärkung des Signals, bei mittleren Reizintensitäten (40-60 dB SPL) dagegen wird der Verstärkungsprozess zurückgefahren, so dass sich trotz Erhöhung des Schallpegels die Basilarmembranauslenkung nur wenig ändert. Hohe Schalldruckpegel werden ohne Verstärkung und daher linear an die Rezeptorzellen weitergegeben. In Abbildung E3a wird schematisch diese Dynamik einer intakten Basilarmembran (blaue Linie) dargestellt. Bei einer lärminduzierten Hörschädigung wäre durch Ausfall des cochleären Verstärkers der Dynamikbereich des Hörens entsprechend eingeschränkt (rote Linie).

Abbildung E3b zeigt die Schwellenschallpegel von Tönen verschiedener Frequenzen zu einem bestimmten Ort auf der Basalmembran mit der charakteristischen Frequenz CF (hier $f=4000$ Hz). Bei Stimulation mit CF genügen niedrigste Reizintensitäten um den Ton an diesem Ort wahrzunehmen, dagegen liegen die Schwellen für Töne höherer und tieferer Frequenzen bei intakter Cochlea deutlich höher (blaue Linie). Je kleiner der Reizpegel ist, desto frequenzselektiver wird also die Reizantwort, da in diesem Fall nur ein schmaler Bereich auf der Basalmembran angeregt wird. Höhere Schalldruckpegel stimulieren auch benachbarte Frequenzbereiche der Cochlea um CF und vermindern somit die Trennschärfe. Der Funktionsausfall der äußeren Haarzellen und damit das Wegfallen der Dynamikkompression hat einen Verlust der Sensitivität und hohen Trennschärfe zur Folge (siehe rote Linie) (Lehnhardt 2009).

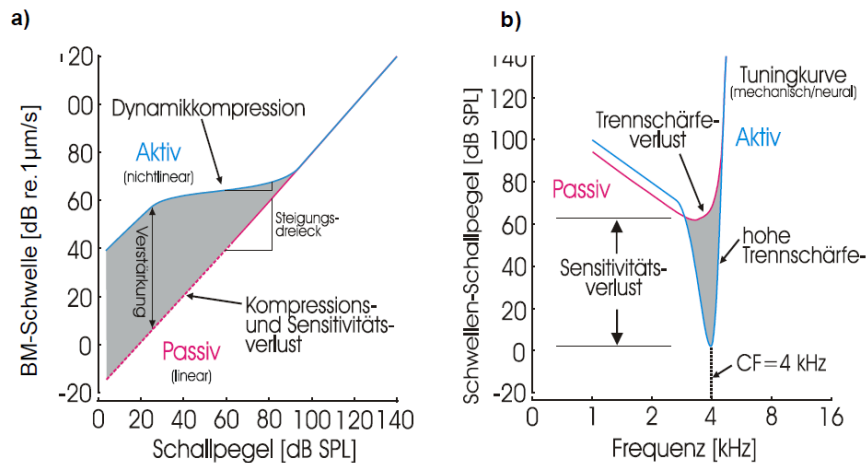


Abbildung E3: Schematische Darstellung der Dynamik (a) und Trennschärfe (b) der Basilarmembran (BM) (Lehnhardt 2001)

2.2.4 Recruitment

Das Phänomen Recruitment bezieht sich auf Personen mit Hörschädigung, bei denen die Wahrnehmung einer Lautstärkeänderung im mittleren Schalldruckpegelbereich schon bei kleineren Pegelzunahmen erfolgt als bei normaler Hörfunktion (Oxenham and Bacon 2003).

Fehlt die Dynamikkompression, stellt sich im unteren Stimulationsbereich, dem Arbeitsbereich der äußeren Haarzellen, eine lineare Schallverarbeitung ein.

Abbildung E4 (rote Linie) verdeutlicht die Auswirkungen auf die Hörfunktion: Der Graph ist im Gegensatz zur normalen Verlaufskurve nach rechts verschoben und belegt den Anstieg der Hörschwelle. Die Input-output-Funktion (I/O-Funktion) verläuft jetzt steiler und linear und trifft bei sehr hohen Lautstärken, bei denen in beiden Fällen allein die inneren Haarzellen an der sensorischen Transduktion beteiligt sind, auf den Verlauf bei intakter Funktion (blaue Linie). Der Hörverlust zeigt sich demnach bei niedrigen Lautstärken sehr hoch und gleicht sich aber im oberen Bereich wieder aus. Dies wird beim Hörgeschädigten als Lautheitsausgleich empfunden (Lehnhardt 2009). Der verbliebene Dynamikbereich zwischen Hörschwelle und Unbehaglichkeitsschwelle ist deutlich kleiner geworden und der Lautheitsanstieg erfolgt schneller. Dies wird unter dem Begriff Recruitment zusammengefasst.

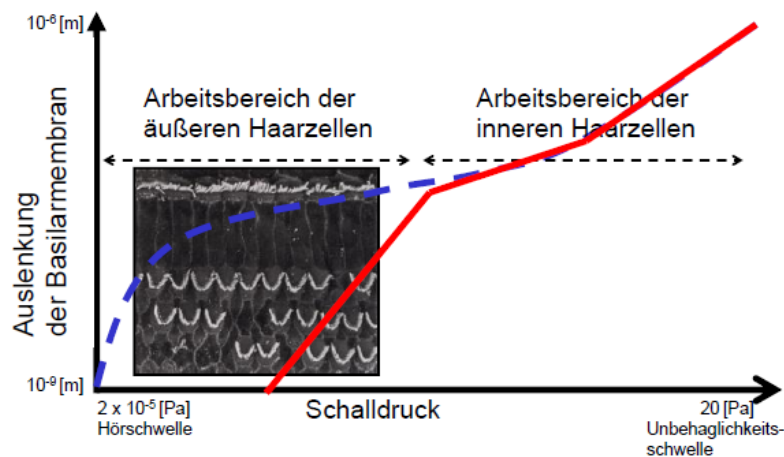


Abbildung E4: Recruitment als Folge von Dysfunktion der äußeren Haarzellen (Janssen 2006)
 Blaue Linie: I/O-Funktion bei intakter Haarzellfunktion: Darstellung der nichtlinearen Kompression
 Rote Linie: I/O-Funktion bei Haarzelldysfunktion: Darstellung der linearen Schallverarbeitung

2.3 *Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen (DPOAE)*

2.3.1 Otoakustische Emissionen (OAE)

Als Nebenprodukt des nichtlinearen Verstärkungsprozesses durch die äußeren Haarzellen entstehen die OAE. Die erzeugten Schwingungen der äußeren Haarzellen werden teilweise retrograd über die Schallleitungskette zum Trommelfell geleitet, das sie wie eine Lautsprecher membran als Schallwellen in den äußeren Gehörgang abgibt. Mit empfindlichen Mikrophonsonden können so die aktiven Schwingungen der Cochlea im Gehörgang nachgewiesen werden. OAE können als die Arbeitsgeräusche der äußeren Haarzellen gesehen werden. Sie bieten die Möglichkeit, Informationen über Störungen der Funktionsweise der äußeren Haarzellen zu gewinnen (Janssen 2000). Durch die hohe Empfindlichkeit des cochleären Verstärkers können in der Cochlea spontane Vibrationen entstehen, die unabhängig von einer äußeren Stimulation auftreten. Die sogenannten spontanen OAE sind von außen bei etwa 50% der Normalhörenden als leise Dauertöne nachweisbar.

Andererseits lösen akustische Reize geringer bis mittlerer Lautstärke solche Eigenschwingungen regelmäßig aus (evozierte OAE). Zu letzterer Kategorie gehören auch die DPOAE.

2.3.2 Entstehung der DPOAE

DPOAE werden mit zwei gleichzeitig präsentierten Tönen unterschiedlicher Frequenzen f_1 und f_2 und Schalldruckpegeln L_1 und L_2 (= Primärtöne) erzeugt und können als Folgeprodukt aufgrund der nichtlinearen Eigenschaften des cochleären Verstärkungsmechanismus gesehen werden. Analog zu technischen Systemen gibt es in biologischen Systemen mit nichtlinearen Eigenschaften beim Ausgangssignal zusätzlich im Eingangssignal nicht vorhandene Signalkomponenten. Neben den beiden Eingangssignalen und ihren Harmonischen entstehen auch Mischprodukte, sogenannte Distorsionsprodukte. Sie leiten sich aus dem quadratischen und kubischen Term der Übertragungsfunktion ab ($[f_1-f_2]^2$ beziehungsweise $[f_1-f_2]^3$) (Lehnhardt 2001). Das kubische Verzerrungsprodukt mit der Frequenz $f_{DP} = 2f_1 - f_2$ liefert beim Menschen die größte Schalldruckamplitude.

Abbildung E5 zeigt schematisch die durch die Primärtöne erzeugten Wanderwellen auf der Basilarmembran mit Maxima an den Orten x_1 und x_2 . Befinden sich die Frequenzen f_1 und f_2 in enger Nachbarschaft, bildet sich ein Überlappungsbereich der Umhüllenden der beiden Wanderwellen (lila Bereich), in dem durch Erregung der dort sitzenden äußeren Haarzellen neue Wanderwellen generiert werden. Das hieraus entstandene Distorsionsprodukt wird am Ort seiner spezifischen Frequenz (Ort x_p) mittels der inneren Haarzellen wahrgenommen („Perzeption“), zum anderen am äußeren Ohr als DPOAE abgeleitet („Emission“) (Janssen 2001). Der Überlappungsbereich lässt sich je nach Primärtonfrequenzwahl entlang der Basalmembran verschieben. Damit kann der gesamte Verstärkerapparat auf seine Funktionsfähigkeit hin überprüft werden. Mehrere Suppressions-Studien (Janssen, Kummer et al. 1995; Kummer, Janssen et al. 1995; Kummer, Janssen et al. 1998) konnten mittels Einsatz eines dritten Interferenztons, der die DPOAE-Generierung beeinflusst, die Hauptquelle der DPOAE aufdecken. Es handelt sich um den Ort, an dem die Frequenz f_2 abgebildet wird.

Eine Schädigung der Cochlea am Frequenzort f_2 führt demnach zu geringeren DPOAE-Ableitungen. Indem man die Emissionspegel L_{dp} gegen f_2 aufträgt, erhält man DPOAE-Gramme. Sie können Funktionsstörungen des cochleären Verstärkers frequenzspezifisch aufzeigen (Dietrich 2009).

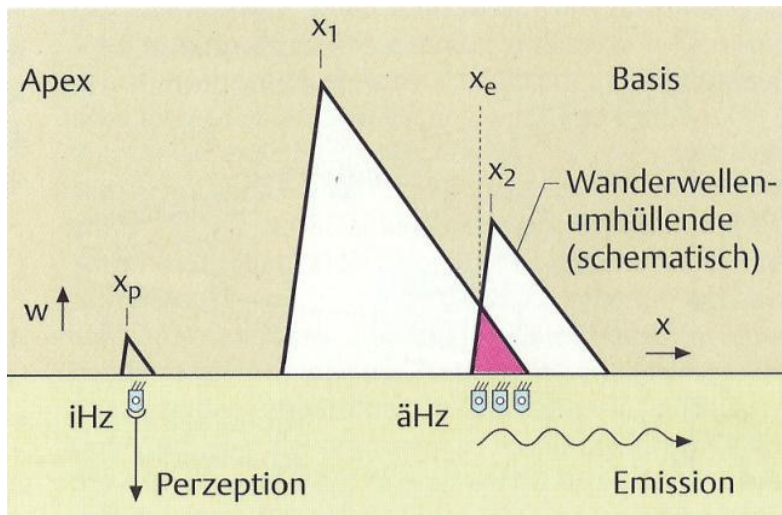


Abbildung E5: Gedankenmodell zum Entstehungsmechanismus der DPOAE.
w: Wanderwellengröße; x: Ortsbezeichnung auf der Basilarmembran (Janssen 2001)

2.3.3 Reizparadigma zur optimalen Auslösung der DPOAE

Frequenzverhältnis, Schallpegel und Pegelunterschied der Primärtöne geben das Ausmaß des Überlappungsbereichs der beiden Wanderwellen vor. Diese Faktoren bestimmen, wie viele äußere Haarzellen mit welcher Energie angeregt werden (Lehnhardt 2009).

Optimale DPOAE-Pegel werden erreicht, wenn sich f_1 und f_2 um 20% unterscheiden: Es ergibt sich ein Frequenzverhältnis von $f_2/f_1 = 1,2$ (Hoth and Neumann 2006).

Die Nachweisbarkeit der DPOAE hängt aber auch wesentlich vom Pegelverhältnis ab. Für die Standardmessung bei hohen Reizpegeln (65dB SPL) werden die Pegel L_1 und L_2 der Reiztöne etwa gleich hoch gesetzt. Für niedrigere Reizintensitäten richtet man sich bei der PegelEinstellung nach der von Kummer und Janssen (1998) festgelegten sogenannten Pegelschere (Abbildung E6). Die Einhaltung der Pegelbeziehung $L_1 = 0,4L_2 + 39 \text{ dB SPL}$ gewährleistet eine maximale Ausbeute an physiologischer Antwort (Hoth and Neumann 2006).

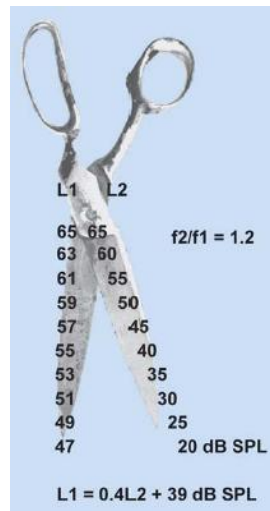


Abbildung E6: Reizparadigma zur Registrierung der optimalen DPOAE. Mit abnehmenden Reizpegeln nimmt die Differenz L1-L2 der Primärtonpegel zu. Daher der Ausdruck „Pegelschere“. (Janssen, Klein et al. 2003)

2.3.4 Hinweise beim Einsatz der DPOAE

Sowohl die applizierten Reiztöne als auch die dadurch evozierten ableitbaren Emissionen werden über das Mittelohr nach innen bzw. nach außen fortgeleitet. Eine gesunde Mittelohrfunktion ist daher wesentliche Voraussetzung für die Registrierung von DPOAE. Ist der Schallleitungsapparat in seiner Funktion eingeschränkt, wie zum Beispiel bei einem Seromukotympanon oder bei Otosklerose, so sind die Emissionspegel vermindert bis gar nicht mehr messbar (Lehnhardt 2009).

Bei Normalhörenden und hohen Primärtonpegeln zwischen 60-70 dB SPL sind DPOAE zuverlässig messbar im Frequenzbereich 500 - 8000 Hz (Lehnhardt 2009). Oberhalb 8000 Hz sind die Übertragungseigenschaften der elektroakustischen Wandler (Mikrofon, Lautsprecher) limitierend. Bei Frequenzen unterhalb 500 Hz ist die Registrierung der DPOAE wegen der größeren Störgeräusche erschwert (Hoth and Neumann 2006).

Wichtig ist zu beachten, dass mittels DPOAE-Diagnostik nur eine Innenohrschwerhörigkeit bis zu einem Hörverlust von 50dB erfasst werden kann. Ein Verlust oder eine Dysfunktion der äußeren Haarzellen bedeutet den Ausfall der DPOAE-Ableitung, nicht aber totale Taubheit auf dem gemessenen Ohr (Dietrich 2009).

2.3.5 DPOAE-Wachstumsfunktionen

Die graphisch dargestellte Beziehung zwischen den Schalldruckpegeln L_{dp} der DPOAE und dem Primärtonpegel L_2 bei festen Frequenzen f_1 und f_2 wird als Input/Output-Kennlinie (I/O-Funktion) oder DPOAE-Wachstumsfunktion bezeichnet (Hoth and Neumann 2006).

Wachstumsfunktionen eignen sich zur Abbildung der nichtlinearen, kompressiven Eigenschaften des cochleären Verstärkers, die zuvor eingehend beschrieben wurden (siehe 2.2.3). Zur optimalen Auslösung der DPOAE und richtigen Wiedergabe der nichtlinearen Schallverarbeitung sollte die bereits erwähnte „Pegelschere“ bei der Primärtonpegelwahl verwendet werden.

Bei normaler Hörfunktion wächst der Emissionspegel L_{dp} mit zunehmendem Primärtonpegel zunächst an und kommt oberhalb von 50 dB SPL langsam zur Sättigung. Eine cochleäre Funktionsstörung führt zu einer Linearisierung und Rechtsverschiebung der Wachstumskurve (Abbildung E7, oben). Der stärker ansteigende Verlauf der DPOAE-Wachstumsfunktion ist Ausdruck des mit der Dysfunktion der äußeren Haarzelle einhergehenden Kompressionsverlustes. Mit zunehmendem Hörverlust wächst die Steigung der Wachstumskurve an (Janssen 2005), im Bereich von 40 bis 60 dB SPL ist der Zuwachs am ausgeprägtesten. Bei normaler Hörfunktion haben die DP-Wachstumsfunktionen Steigungen, deren Werte ausnahmslos unter 0,5 dB/dB und im Mittel unter 0,25 dB/dB liegen. Bei zunehmendem Hörverlust können Werte über 1,0 dB/dB auftreten (Lehnhardt 2001).

2.3.6 Schätzung der Hörschwelle mittels DPOAE-Wachstumsfunktionen

Aufgrund von frequenzabhängig auftretenden Störgeräuschen bei der Ableitung der DPOAE gelingt es nicht, durch stetiges Absenken des Reizpegels die physiologische Hörschwelle, also die Schwelle mechanischer Erregung in der Cochlea, zu ermitteln. Eine vom Störpegel weitgehend unabhängige Bestimmung der Hörschwelle gelingt aber mithilfe extrapolierter Wachstumsfunktionen (Boege and Janssen 2002). Da ein logarithmischer Zusammenhang zwischen Schalldruckpegel und Schalldruck besteht, nimmt die Wachstumsfunktion bei Austausch des Schalldruckpegels L_{DP} (dB SPL) gegen den Schalldruck p_{DP} (μ Pa) einen linearen Verlauf an, der die Anpassung einer Regressionsgeraden erlaubt. Der Schnittpunkt der extrapolierten Wachstumsfunktion mit der Primärtonpegelachse bei $p = 0 \mu$ Pa ergibt den Primärtonpegel L_2 , ab dem DPOAE ausgelöst werden können, die DPOAE-Schwelle (Kummer, Schuster et al. 2006) (Abbildung E7, unten).

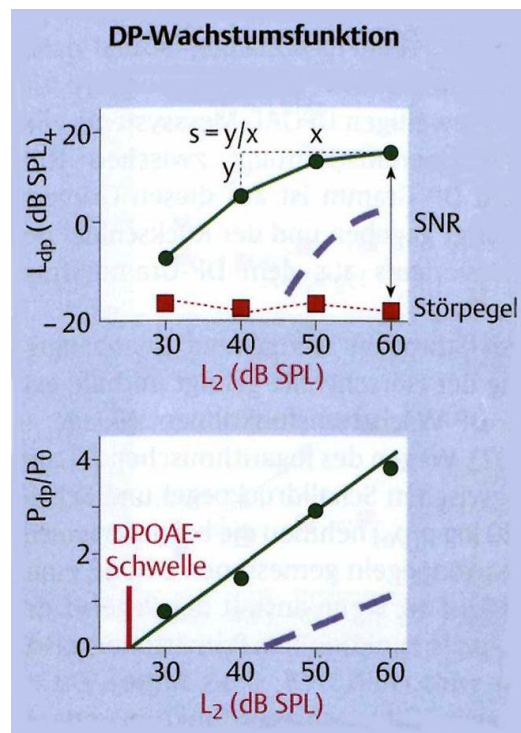


Abbildung E7: Schematisierte DP-Wachstumsfunktion

Oben: Aufgetragen sind die DPOAE-Pegel L_{dp} über den Primärtonpegel L_2 ; bei Normalhörenden entsteht ein nicht-linearer Verlauf im Sinne der kompressiven Schallverarbeitung (grüne Linie); bei einer kochleären Funktionsstörung mit Kompressions- und Sensitivitätsverlust verschiebt sich die Kurve nach rechts und wird steiler (blaue, gestrichelte Linie).

Unten: Aufgetragen sind der Schalldruck p_{dp} über den Primärtonpegel L_2 im halblogarithmischen Plot; Mittels Extrapolation und Bestimmen des Schnittpunktes der Regressionsgeraden mit der x-Achse kann ein Schätzwert für die DPOAE-Schwelle bestimmt werden (Lehnhardt 2009).

Mehrere Studien an Patienten mit cochleären Hörstörungen belegen eine signifikante Korrelation der geschätzten DPOAE-Schwelle mit dem тонаudiometrischem Hörverlust (Boege and Janssen 2002; Gorga, Neely et al. 2003; Janssen 2005). Dies gilt natürlich nur für eine Schwerhörigkeit, die als Folge eines Verlustes von äußeren Haarzellen und der mechanischen Empfindlichkeit entstanden ist.

2.4 VEMP

Bei der cervicalen VEMP-Messung wird der Sacculus, der als erstes Sinnesorgan des Innenohrs hinter der Stapediusfußplatte liegt, durch Reize hoher Schallintensität mechanisch erregt. Der Sacculus, der eigentlich die Linearbeschleunigung in der Körperachse misst, ist in bestimmten Frequenzbereichen auch empfindlich für Töne (Todd, Cody et al. 2000). Dies kann bei bestimmten pathologischen Konstellationen (z.B. Stapes-Luxation) zu vestibulärem Schwindel führen, der durch laute Töne ausgelöst wird (Tullio-Phänomen) (Dieterich, Brandt et al. 1989). Bei der Exposition des Probanden löst ein geeigneter akustischer Reiz (s.u.) über einen sehr kurzen Reflexbogen, in dem die Vestibulariskerne einbezogen sind, eine kurze Inhibition und nachfolgende Exzitation einiger weniger Motoneurone der Halsmuskulatur aus. Der Großteil der Motoneurone ist durch die Vorinnervation tonisch aktiv. Da in der nicht gleichgerichteten Spur sich die tonische „Hintergrundaktivität“ aufhebt, kann die kurze Inhibition als Maximum bei etwa 13 ms (p13) und die Exzitation als Minimum um 24 ms (n24) erkannt werden (Abbildung E8). Beide Komponenten sind Ausdruck eines physiologischen Prozesses und tauchen niemals separat auf. Daher wird als Maß der Reaktion die Spitze-Spitze-Amplitude dieser beiden ipsilateral abgeleiteten Komponenten gewählt.

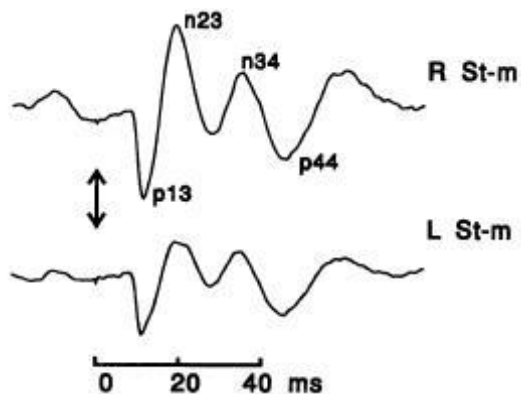


Abbildung E8: Gemittelte, unkorrigierte EMG-Antwort mittels Oberflächenelektroden über dem rechten und linken Musculus sternocleidomastoideus (R St-m, L St-m) aufgezeichnet bei einem gesunden Probanden im Rahmen der VEMP-Messung; Kennzeichnung der vestibulären (p13, n24) und cochleären (n34, p44) Wellenkomplexe (Colebatch, Halmagyi et al. 1994) Positivität ist nach unten dargestellt wie es der Konvention in der Neurophysiologie entspricht.

Häufig zeigt sich bei den VEMP-Messungen noch ein späterer Komplex, der typischerweise bei etwa 34 ms und 44 ms (n34, p44) liegt. Ableitungen der VEMP bei ertaubten Personen zeigen typischerweise ein Fehlen der späten Komponente, während der erste Wellenkomplex weiterhin nachweisbar ist. Daraus ließ sich schließen, dass der spätere Wellenkomplex der Cochlea zuzuordnen ist (Colebatch, Halmagyi et al. 1994).

Nicht nur die Stimulusintensität sondern auch die spontane Muskelaktivität während der Stimulation beeinflussen entscheidend die p13-n24 Amplitude (Lim et al., 1995, VEMP-56; Akin et al., 2004, VEMP-27). Um die Amplitudenwerte besser zu standardisieren, empfiehlt sich daher eine Messung der Muskelaktivität auf den gleichgerichteten Kurven. Dies erfolgt durch Ermittlung des Mittelwertes der gleichgerichteten Kurve im Zeitraum vor dem Reiz (von -20 ms bis 0 ms). Die p13-n24 Amplitude wird dann durch diesen Wert geteilt und man erhält eine korrigierte Amplitude, die unabhängig von der Vorspannung des Muskels die Reflexstärke wiedergibt.

Voraussetzung für eine VEMP-Ableitung ist eine intakte Mittelohrfunktion, die eine Weiterleitung des Schalls zum Endorgan gewährleistet. Bei Schallleitungsstörungen kann die Antwort vermindert oder ausgelöscht sein (Bath, Harris et al. 1999).

Als bisheriger Standardreiz zum Auslösen von VEMP galten Klick-Reize, wie sie auch routinemäßig für die Auslösung der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale Anwendung finden. Sie sind Rechteck-Reize kurzer Dauer (häufig 0,1 ms), die das gesamte Frequenzspektrum enthalten. Die Wahl der Reizintensitäten sollte bei 90 – 100 dB nHL (normal hearing level) angesetzt werden, was einem Schalldruckpegel von 135 – 145 dB SPL (sound pressure level) entspricht (Colebatch, Halmagyi et al. 1994; Colebatch 2001; Zhou and Cox 2004; Welgampola and Colebatch 2005).

In manchen Fällen erscheinen Klicks als akustische Reize nicht ausreichend, so dass man begonnen hat, die Einsatzmöglichkeiten anderer akustischer Reize zu prüfen, wie z.B. kurze Tonreize. Im Gegensatz zu Klicks haben kurze Tonreize einen tonalen Charakter mit einer Hauptfrequenz. Kurze Tonreize mit einer Frequenz von 250 – 2000 Hz und 2 – 10 ms Dauer produzieren gleichwertige VEMP wie Klick-Reize, wobei die optimale Stimulationsfrequenz für maximale Amplituden zwischen 500 und 1000 Hz liegt (Murofushi, Matsuzaki et al. 1999; Welgampola and Colebatch 2001; Rauch, Zhou et al. 2004; Welgampola and Colebatch 2005).

Mit zunehmender Tonreiz-Dauer von 7 auf 10 ms zeigt sich ein Ansteigen der Reflexamplitude, bei längerer Stimulusdauer >10 ms nimmt diese aber wieder ab. Die Latenzen, d.h. die Zeiträume zwischen Reizgabe und Auftreten eines Maximums, sind nach einem kurzen Tonreiz länger als nach einem Klick und wachsen mit zunehmender Stimulusdauer (Welgampola and Colebatch 2005).

Tonreiz-VEMP benötigen niedrigere Stimulationsintensitäten um gleichwertige Antworten wie bei Klick-Stimulationen zu erhalten (Welgampola and Colebatch 2001). In der Literatur findet man dennoch keine allgemein gültigen Stimulationskriterien.

Welgampola und Colebatch (2001; 2005) empfehlen Lautstärken von 120 dB SPL bei 1kHz/ 7 - 10 ms-Tonreize. In anderen Laboratorien werden höhere Intensitäten (90 – 95 dB nHL, entspricht 135-140 dB SPL) eingesetzt um VEMP abzuleiten (Cheng and Murofushi 2001; Young 2006; Kim-Lee, Ahn et al. 2008).

In der neurologischen Abteilung des Klinikums Großhadern, München, werden Stimulationsintensitäten von über 130 dB SPL eingesetzt, in der HNO-Abteilung dagegen Stimuli um die 120 dB SPL verwendet.

3 Material und Methoden

3.1 Technische Ausstattung

3.1.1 Audiometrische Eignungstests

Jeder Proband, der anamnestisch keine auditiven Auffälligkeiten zeigte, wurde einigen audiometrischen diagnostischen Verfahren unterzogen, um den Anforderungen der Ein- und Ausschlusskriterien zu entsprechen. Voraussetzungen für eine gute Messqualität sind ein freier Gehörgang und ein unbeschädigtes Trommelfell. Daher wurde eine Otoskopie zu Beginn an beiden Ohren durchgeführt. Verlegte Gehörgänge und Auffälligkeiten am Trommelfell wurden einem Arzt gezeigt, der pathologische Prozesse ausschloss und wenn nötig den Gang säuberte. Die Prüfungen fanden in einem der akustisch abgeschirmten audiometrischen Untersuchungsräume in der HNO-Poliklinik des Klinikums Großhadern statt. Als Audiometriesystem diente das PC-gesteuerte Audiometer AT 900, Klasse I/II von AURITEC GmbH. Die Ansteuerung des Messmoduls erfolgt über die Audiometriesoftware AT 904-1. Der zeitliche Aufwand für die audiometrischen Eignungstests betrug etwa 1 Stunde.

3.1.1.1 Tympanometrie

Ziel der Tympanometrie ist es, auf indirektem Wege den Druck im Mittelohr zu messen, pathologischen Mittelohrinhalt nachzuweisen (z.B. einen Paukenerguss) und den Zustand der Gehörknöchelchen zu beurteilen. Voraussetzungen für den Test sind ein intaktes Trommelfell und ein luftdichter Abschluss des Gehörganges durch die Messsonde.

Durch die Messsonde werden definierte Drücke von +200 bis –300 daPa (1 Dekapascal = 10 Pa = 0,1 mbar) im äußeren Ohr aufgebaut und mithilfe eines Mikrofons die sich verändernden Reflexionen des Trommelfells auf einen definierten Dauerton ($f=226$ Hz, $L=85$ dB SPL) der Sonde aufgenommen. Die Reflexionen werden im Tympanogramm als Compliance des Trommelfells (in ml) graphisch dargestellt (Abbildung M1). Die Graphik sollte nur ein Maximum zeigen, das sich zwischen –100 und +100 daPa befindet (Typ A), dann wurde die Mittelohrfunktion als ausreichend gut angesehen.

3.1.1.2 Stapediusreflexschwellen-Messung

Beim Stapediusreflex kontrahiert sich der Musculus stapedius als Folge des Reflexes, der durch lauten Schall ausgelöst wird. Die Ankopplung des Trommelfells an das Innenohr verringert sich und die Schallweiterleitung erfolgt nicht mehr vollständig. Der akustische Widerstand (Impedanz) der Gehörknöchelchen samt Trommelfell erhöht sich. Dadurch wird vom Trommelfell mehr Schall reflektiert, was über dieselbe Messeinheit wie bei der Tympanometrie aufgenommen wurde.

Da wir hohe Lautstärken von 133 dB SPL im Zuge der VEMP-Messung angewendet haben, war ein sicheres Auslösen des Reflexes bei den Frequenzen 500, 1000, 2000 und 4000 Hz nötig (Abbildung M1). Die Messung erfolgte auf beiden Seiten und wurde sowohl ipsi- als auch kontralateral bestimmt, da der Reflex bei einseitiger Beschallung an beiden Ohren ausgelöst wird. Die Stapediusreflexschwelle wurde jeweils in einem Bereich von 85 bis 100 dB HL gesucht. Für uns wichtig war das sichere Auslösen des Reflexes am ipsilateralen, „exponierten“ Ohr.

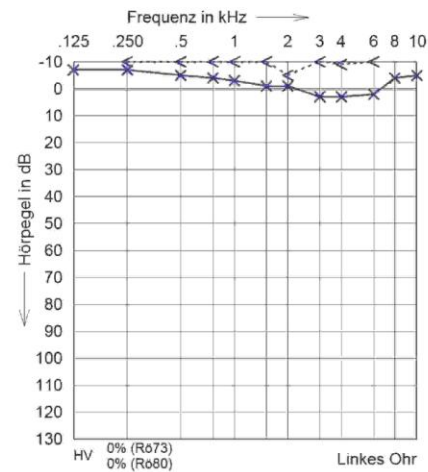
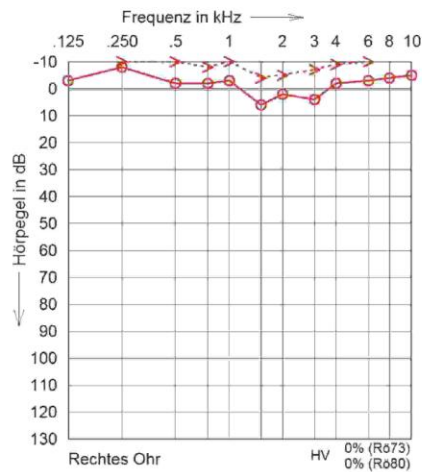
3.1.1.3 Tonaudiometrie

Für die Aufnahme des Tonaudiogramms verwendeten wir das in der HNO-Klinik im Routineeinsatz befindliche stationäre Audiometer der Firma AURITEC GmbH in Kombination mit dem Kopfhörer DT 48A von BEYERDYNAMIC für die Luftleitung und dem Knochenhörer RadioEar B-71 für die Knochenleitung, die vom Untersucher in Zusammenarbeit mit dem Probanden platziert wurden. Wir verfahren nach allgemein empfohlenem Audiometrieschema (Lehnhardt 2001). Hierbei wurde, von 1000 Hz ausgehend, der Testton dem Probanden dreimal präsentiert und die Hörschwelle der Frequenzen bei 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 und 10 000 Hz an beiden Ohren einmal für die Luftleitung und einmal für die Knochenleitung bestimmt, letztere ohne die Frequenzen von 125, 8000 und 10 000 Hz (Abbildung M1). Nach einem kompletten Messdurchlauf wurden dann abweichend vom Schema vereinzelt Schwellen erneut bestimmt um grenzwertige Schwellenwerte noch einmal auf ihre Genauigkeit hin zu überprüfen.

Ausschlusskriterien waren das Auftreten eines Schwellenwertes von über +10 dB HL in mindestens einer Frequenz bei der Luft- oder Knochenleitung, was einer beginnenden Schwerhörigkeit gleichkommt, oder eine Differenzangabe von mehr als 10 dB HL zwischen der Luft- und Knochenleitung in mindestens einer Frequenz was auf eine Schallleitungsstörung hinweist.

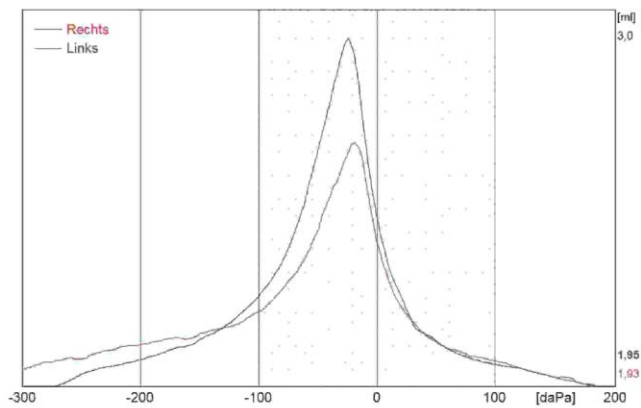
Name, Vorname, Geburtsdatum...		
10.12.2008		10.12.2008
Untersuchungsdatum	Untersucher	Druckdatum

(c) Ing.-Büro J. Nuss



Name, Vorname, Geburtsdatum...		
10.12.2008		10.12.2008
Untersuchungsdatum	Untersucher	Druckdatum

Tympanometrie



Sonde 226Hz					
Rechts			Links		
-14		P daPa		-19	
0.69		delta C ml		0.97	
dB		kHz		dB	
HL	SL			HL	SL
IPSI					
90	92	0.5		85	90
85	86	1.0		85	88
85	83	2.0		85	86
90	92	4.0		85	82
KONTRA					
90	92	0.5		85	90
85	88	1.0		85	88
85	83	2.0		85	86
85	87	4.0		85	82

Abbildung M1: Ausdruck des Tonaudiogramms (obere Hälfte), des Tympanogramms (links unten) und der Ergebnisse der Stapediusreflex-Messung (Kasten rechts unten) eines Probanden

Die Messungen wurden von mir durchgeführt, nachdem ich von ausgebildeten Audiometristen eine Einführung in der Benutzung und Anwendung der Geräte erfahren und einige Probeaudiogramme zuvor erstellt habe.

Vor- und Nachmessung der Tonaudiometrie fanden in demselben Audiometrieräum statt.

3.1.2 DPOAE-Registrierung

Zur Aufzeichnung der DPOAE bedienten wir uns einer ER-10C Sonde von Etymotic Research, die über eine PCMCIA Karte vom Typ II mit dem mobilen Rechner, einem Laptop der Firma DELL (Latitude D 510) verbunden war. Die Hardware wurde von dem Messprogramm DP 2000 von Mimosa Acoustics Version 3.1.7 angesteuert.

Mit Hilfe der Software wurden „DP-Gramme“ erstellt, ein der gewöhnlichen Audiometrie verwandtes Verfahren. Bei Stimulation mit den zwei Primärtönen bestimmten wir mittels der Messsonde die jeweiligen DPOAE. Die Anzeige der Messergebnisse geschah graphisch als Kurve durch Auftragen der DPOAE-Werte in dB SPL gegen die dazugehörigen f_2 -Frequenzen der Primärtöne (siehe Abbildung M3). Das Computerprogramm erlaubt das Erstellen eines Protokolls, in dem allgemeine Testparameter und im einzelnen die Reiztoneinstellungen zu Frequenz und Intensität eingegeben werden können. Für das Auslösen der DPOAE diente als Reiz ein Gemisch aus zwei Dauertönen, die über die zwei Schallsender jeweils für einige Sekunden appliziert wurden. Zum Erlangen maximaler Emissionspegel wurde das Frequenzverhältnis $f_2/f_1 = 1,2$ eingestellt. Für f_2 wurden folgende Messfrequenzen gewählt: 10 000 Hz, 8000 Hz, 6000 Hz, 4000 Hz, 3000 Hz, 2000 Hz, 1500 Hz, 1000 Hz, 750 Hz, 500 Hz. Damit wurde der gesamte Sprachbereich, aber auch die tiefen und hohen Hörbereiche abgedeckt. Das erlaubt es Aussagen über OAE-Veränderungen in all diesen Bereichen treffen zu können.

Die Primärtonpegel wurden nach folgender Gleichung gewählt: $L_1 = 0,4 \cdot L_2 + 39$ dB ("Pegelschere" nach Kummer, Janssen et al. 1998). Zur Anwendung kamen folgende 4 Reizpegeleinstellungen: L_1/L_2 (in dB SPL) = 63/60, 59/50, 55/40 und 51/30. Diese Wahl der Reizpegel gewährleistet eine maximale Ausbeute an physiologischer Antwort bei Annäherung des für die DPOAE-Generierung relevanten Reizpegels L_2 an die Hörschwelle.

Bei unserer Versuchsreihe wurde in der VEMP-Messung nur jeweils ein Ohr dem Schall exponiert, dennoch gab es auch am nicht beschallten Ohr DPOAE-Kontrollmessungen. Es wurden 40 Messwerte in einer Einzelmessung registriert, die durch Abgabe der jeweils 10 Einzelfrequenzen in allen 4 Reizpegelinstellungen erzielt wurden. Eine Einzelmessung dauert etwa 2,5 Minuten. Insgesamt wurden jeweils drei aussagekräftige Einzelmessungen auf der exponierten und kontralateralen Seite aufgenommen. Eine Messeinheit (Messung beider Seiten) dauerte etwa 20 Minuten.

Eine gute Abdichtung des Gehörgangs durch die Messsonde mit passenden Ohrstöpseln verhindert das Eindringen von Störschall. Durch einen Schaumstoffaufsatz, der fest zusammengerollt in den Gehörgang eingeführt wird und sich dann langsam ausdehnt wird ein luftdichter Abschluss mit dem äußeren Gehörgang gebildet. Im Schaumstoff befinden sich drei Plastikröhrchen, die auf die Röhrchen der Schallsender und des Mikrofons der Sonde gesteckt werden. Dies bietet die beste Lösung zur Vermeidung verstopfter Sonden, da Cerumen nur den Ohrstöpsel, nicht aber die Sonde selbst verstopfen kann. Für diese Messreihe wurden zwei verschiedene Größen von Ohrstöpseln verwendet, mit einem unterschiedlich großen Schaumstoffaufsatz.

Um einen stabilen Sitz der Messsonde zu garantieren und Störungen durch Atembewegungen zu vermeiden, wurde das Verbindungskabel am Arm der Messseite mit einem Clip fixiert.

Zur Kontrolle der korrekten Platzierung der Sonde im äußeren Gehörgang und zum Ausschließen von Cerumen oder anderen Exsudaten, die die Sondenausgänge verlegen könnten, durchläuft DP 2000 vor der Datenaufzeichnung eine „in-the-ear transducer“-Kalibration. Ein breitbandiger Stimulus über einen Bereich von 500 bis 10 000 Hz wird hierbei einzeln über beide Lautsprecher appliziert. Gemessen werden die akustischen Gehörgangsantworten, d.h. die Frequenzabhängigkeit der im Gehörgang registrierten Schalldruckamplitude. Die Antworten werden in dB SPL per Volt RMS über den gesamten Frequenzbereich aufgetragen und liefern zwei farblich unterschiedliche Kurven für die beiden Schallsender (Abbildung M2). Der Verlauf, die Form und der Grad der Übereinstimmung der beiden Kurven entscheiden über die Aussagekraft und Verwertbarkeit der anschließend gemessenen DPOAE. Bei Abweichen der Kurven voneinander oder Einbrüchen der Kurven wurde die Sonde neu platziert oder bei ausbleibender Besserung ein neuer Ohrstöpsel eingesetzt.

Während der Registrierung der DPOAE können die Ist-Werte der Primärtonpegel L1* und L2* kontrolliert werden, also die im Gehörgang gemessenen Intensitäten der beiden von den

Schallsendern abgegebenen Reiztöne (Abbildung M3). Diese können von den definierten Sollwerten abweichen, wenn die Sonde nicht frei liegt oder nicht zum Gehörgangsverlauf hin ausgerichtet ist. Idealerweise sollten sich zwei parallele Linien ergeben, in unserem Fall waren immer wieder Stufenbildungen zu registrieren, die man bis zu einem bestimmten Grad tolerieren konnte. Bei stärkeren Abweichungen wurde die Messung abgebrochen, der SONDENSITZ überprüft und eventuell korrigiert und nach erneuter Kalibration eine neue Messung begonnen. Die Filterung der Messwerte in Bezug auf die Abweichung der Primärtonpegel wurde im Verlauf der weiteren Auswertung der Rohdaten durchgeführt.

Die DPOAE-Messung wurde zum einen im schallisolierten audiometrischen Messraum durchgeführt, zum anderen im VEMP-Messraum, der nicht schallisoliert war und damit weit mehr Umgebungslärm ausgesetzt war.

Der Proband saß während der gesamten Messung auf einem bequemen Stuhl mit Rückenlehne bzw. auf dem speziellen EEG-Ableitestuhl, dessen verstellbare Rückenlehne aber auf eine senkrechte Sitzposition eingerichtet wurde.

Nach Einstellen des Protokolls und Positionieren der richtigen Sonde, wurde der Proband angewiesen, während der Messung Schluckgeräusche, Räuspern und Husten, laute Atemgeräusche und Bewegungen zu vermeiden, da dies das Hintergrundrauschen maßgeblich erhöht. Jeder Messung folgte eine mindestens einminütige Pause zur Erholung für den Probanden und Neukalibration des SONDENSITZES.

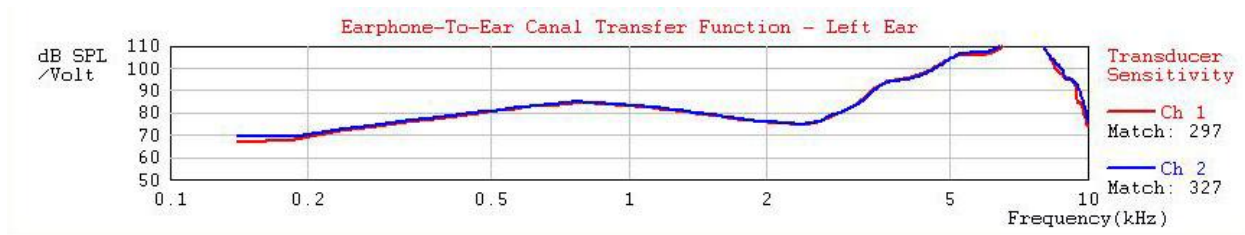


Abbildung M2: In-the-Ear Transducer Kalibration; Regelmäßige Antwortkurve: Beide Kurven stimmen im zu messenden Frequenzbereich überein und weisen keine nennenswerten Einbrüche auf

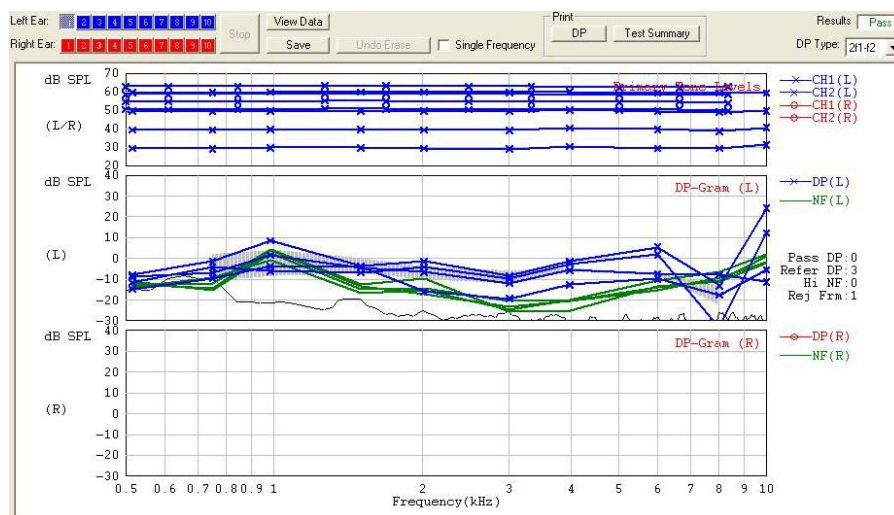


Abbildung M3: OAE-Aufnahmeanzeige in DP 2000; Die obere Anzeige bildet die im Gehörgang gemessenen Primärtonpegel L1(CH2) und L2 (CH1) ab und lässt eine Fehlplatzierung der Sonde auch während der Messung schneller erkennen. In der unteren Anzeige werden die gemessenen DPOAE-Werte (DP, blau) als DP-Gramm aufgetragen, meist darunter verlaufend der Noise-Floor-Pegel (NF, grün), der die Störgeräuschstärke anzeigt.

3.1.3 Ableitung der vestibulär evozierten myogenen Potenziale

3.1.3.1 Apparativer Aufbau

3.1.3.1.1 *Generierung und Abgabe des Stimulus*

Für die Generierung der Burst-Reize wurde ein „matlab-file“ erstellt, das die Eigenschaften des Stimulus und seine zeitliche Abgabe regeln soll.

Folgendes „setting“ wurde eingesetzt:

Anzahl der Sinusschwingungen pro Stimulus: 5

Frequenz: 500 Hz

Dauer eines Stimulus: 10 ms

Windowing mit Hanning-Window

Anzahl der Stimuli pro Zyklus: 50

Zyklen: 4

Gesamtanzahl an Stimuli: 200

Interstimulusintervall: 0,2 – 0,4 s

Abgabefrequenz im Mittel: 3,333 /s

Intensität der Stimuli: 100% (Ausgabe der Soundkarte)

Über eine USB-Schnittstelle ist der Rechner (Fujitsu Siemens, Pentium 4-Prozessor) mit einer externen Soundkarte der Firma Terratec verbunden. Um eine Lautstärke von 133 dB SPL zu generieren, wurde zwischen Soundkarte und Kopfhörer zusätzlich ein Stereo-Verstärker dazwischen geschaltet. Dabei kamen während der Versuchsreihe zwei verschiedene Verstärker zum Einsatz (Harman/Kardon HK6100 und Pioneer A-109), bei denen jeweils die Regler für Klangregelung und Stereokanaltrennung auf mittlerer Position fixiert wurden und der Lautstärkeregler so eingestellt wurde, dass er der am Kopfhörer gemessenen Endlautstärke des anderen Verstärkers bei einer festen Tonabgabeintensität von 1,0 der Soundkarte gleicht (Kalibration s.u.).

Mittels eines Muschelkopfhörers von Beyer Dynamic, Typ DT 48 E, 25 Ohm Impedanz, der aufgrund seiner ohrmschließenden Form die gesamte Schalleinwirkung auf das exponierte Ohr gewährleistet, wurden die Reize dem Probanden letztlich präsentiert. Um auszuschließen, dass sich die beiden Hörmuscheln in ihren Klangeigenschaften unterscheiden und damit die

Expositionsweise beeinflussen, wurde nur eine der beiden Kopfhörermuscheln eingesetzt und nach Festlegung des exponierten Ohrs entsprechend installiert.

3.1.3.1.2 *Schalldruckpegeleichung und Kalibration des Kopfhörers*

Mit Hilfe eines Präzisions-Messverstärkers von Brüel & Kjaer, Typ 2610, konnte der Schalldruckpegel des Stimulus bestimmt und der verwendete Kopfhörer geeicht werden. Der Verstärker ist vom Hersteller auf den Kopfhörer DT 48 von Beyer Dynamic geeicht. Außerdem wurde dieser Verstärker mehrfach mit einem 90 dB SPL Eichton auf Messgenauigkeit hin überprüft.

Ein Artificial Ear von Brüel Kjaer, Typ 4152, konform mit IEC und ANSI Standards und speziell für Kopfhörer-Sensitivitätsmessungen entwickelt, wird an den Messverstärker angeschlossen. Die Kopfhörermuschel wird an die Messeinheit gepresst und nach Abgabe des Burst der gemessene Peak-Wert notiert. Nach Dreifachmessung bestimmt man den Median und erhält bei unterschiedlichen Stimulationsamplituden die dazugehörigen Lautstärken in dB SPL (Tabelle M1). Zwischen diesen Werten besteht eine lineare Beziehung, wenn die Daten der ersten Spalte logarithmiert werden. Die Beziehung kann mit folgender Gleichung ausgedrückt werden: Lautstärke in dB SPL = $18.8588 \cdot \log(\text{Ausgangswerte}) + 135.4187$.

Die Abbildung M3 veranschaulicht die lineare Beziehung bei den gemessenen Daten. Im oberen Messbereich zeigt sich eine geringfügige Abweichung der gemessenen Werte zu der angepassten Funktion. Statt der 135,4 dB SPL wird bei einer Stimulationsstärke von 1,0 nur eine Lautstärke von 133 dB SPL erreicht. Mit dieser Endlautstärke werden die Probanden bei der VEMP-Messung beschallt.

3.1.3.1.3 *Triggererzeugung*

Ein Komparator (Operationsverstärkerschaltung) war an den Triggerausgang der Soundkarte angeschlossen. Der Komparator war so eingestellt, dass bei einer Ausgangsspannung von 700 mV der OP-Verstärker das erforderliche Triggersignal erzeugte, das auch über den USB-Adapter über einen Trigger-Input-Kanal mit erfasst wurde. Durch das gewählte Audio-Signal (500 Hz mit 5 Perioden) erfolgte die Triggerung nach ca. 500 µs. Die Totzeit im Triggerkanal war somit vernachlässigbar.

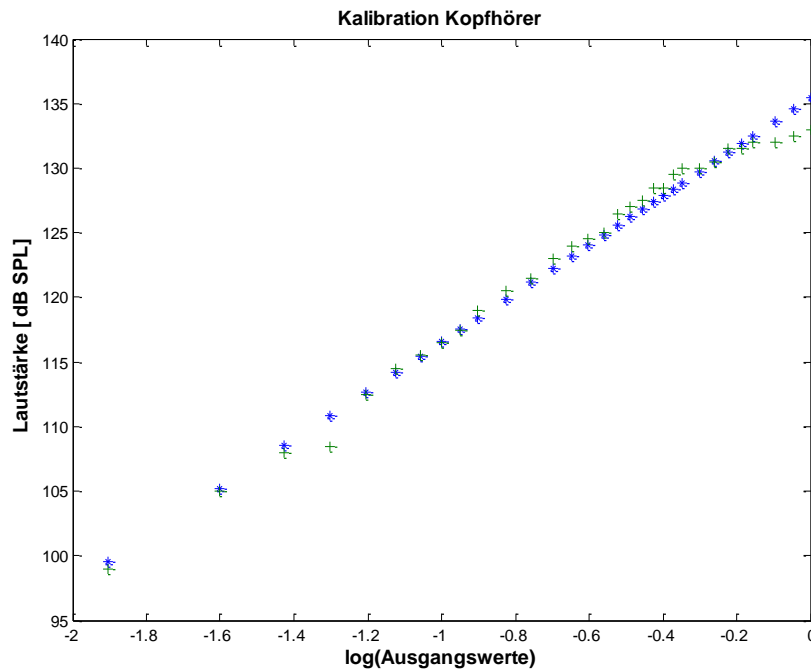


Abbildung M3: Kalibration des Kopfhörers: Kreuze markieren die gemessenen Daten, Sterne markieren die Werte der angepassten Funktion. Auf der Abszisse sind die Logarithmen der Ausgangswerte eingetragen. Die Ausgangswerte liegen im Bereich von 0.01 - 1 und beziehen sich auf den Verstärkungsfaktor der Matlab-Software, die die Soundkarte ansteuert.

3.1.3.1.4 *EMG-Ableitung*

Die am Probanden angebrachten Elektroden (s.u.) zur Ableitung der VEMP wurden an eine Electrode Input Box angeschlossen. Diese wurde mit einem portablen Verstärker (Brainamp DC professional von Brain Products GmbH) verbunden. Durch ein wiederaufladbares „power pack“ konnte der Verstärker während der Messung mit Strom versorgt werden, was das Messsystem unabhängig von einer externen Stromquelle machte und somit 50 Hz Störsignale bei der Aufnahme vermied. Über ein fiberoptisches Kabel leiteten wir die verstärkten Signale an einen USB2 Adapter (von Brain Products GmbH) weiter, der schließlich die Verbindung zum Rechner herstellte.

Intensität	Lautstärke (dB SPL)	Intensität	Lautstärke (dB SPL)
0.0125	99	0.3000	126,5
0.0250	105	0.3250	127
0.0375	108	0.3500	127,5
0.0500	108,5	0.3750	128,5
0.0625	112,5	0.4000	128,5
0.0750	114,5	0.4250	129,5
0.0875	115,5	0.4500	130
0.1000	116,5	0.5000	130
0.1125	117,5	0.5500	130,5
0.1250	119	0.6000	131,5
0.1500	120,5	0.6500	131,5
0.1750	121,5	0.7000	132
0.2000	123	0.8000	132
0.2250	124	0.9000	132,5
0.2500	124,5	1.0000	133
0.2750	125		

Tabelle M1: Eichung des Kopfhörers und der Stimulationsstärke
 Erste Spalte: Stimulationsamplitude (Ausgangswerte Soundkarte in Digitalwerten)
 Zweite Spalte: Lautstärke des Kopfhörers in dB SPL, gemessen mit Kalibrationsgerät

3.1.3.1.5 *EMG-Registrierung*

Als Aufnahme-Software für die Registrierung der vestibulär evozierten myogenen Potentiale diente der Brain Vision Recorder Version 1.0 von Brain Products GmbH.

Zur Festlegung der Aufnahmeparameter wurde ein so genannter Workspace erstellt.

Dieser ermöglicht die Speicherung des Ablageortes der EEG-Dateien und die Festlegung der Verstärkerparameter: Anzahl der verwendeten Kanäle (einen für jede Messseite), Abtastrate (5000 Hz), Signalauflösung (10 μ V), Hochpass- (1000 Hz) und Tiefpassfilter (10 Hz). Softwarefilter zur Filterung der zu speichernden Rohdaten wurde zu Beginn der Messreihe noch eingesetzt („low cutoff“: 1 Hz; „high cutoff“: 2000 Hz, kein „notch“-Filter), in späteren Messungen verschob man diese Aufbereitung der Rohdaten auf die Analyse.

3.1.3.2 Praktische Durchführung

Wir führten die hohe Schallexposition für die cervicale VEMP-Messung nur an einem Ohr durch (Seitenwahl s.u.), die im Folgenden immer als die exponierte Seite bezeichnet wird. Ein speziell für die VEMP-Messung konstruierter Stuhl mit verstellbarer Rückenlehne wurde so eingestellt, dass Sitzfläche und Lehne einen Winkel von 130° bildeten und der Proband damit eine halbliegende, halbsitzende Position einnahm (Abbildung M4). Dies ist Voraussetzung für das konstante Anspannen der Halsmuskulatur, speziell des Musculus sternocleidomastoideus, indem man den Kopf gegen die Schwerkraft in Richtung Decke anhebt.

Auf jeder Seite wurde jeweils eine Ableitelektrode auf gleicher Höhe im Bereich des mittleren Drittels des Musculus sternocleidomastoideus platziert, meist an der Stelle mit größtem Muskelumfang. Die Referenzelektrode wurde am Manubrium sterni im Ursprungsbereich der beiden Muskeln fixiert. Eine Erdelektrode wurde am linken Unterarm angebracht (Abbildung M4). Die Hautstellen für die Ableitelektroden wurden zur Verringerung des Hautwiderstands zuerst mit Wundbenzin eingerieben. Eine Klebeleitpaste und ein Fixomull-Streifen dienten zur Fixierung der Oberflächenelektroden.

Jedem Probanden wurde zur Demonstration der Stimulus einige Male zuvor präsentiert, natürlich in entsprechend großem Abstand zum exponierten Ohr um keine zusätzliche relevante Schalleinwirkung zu erzeugen. Danach wurde der Kopfhörer für die VEMP-Messung angebracht. Das exponierte Ohr muss von der Kopfhörermuschel vollständig umschlossen sein um die maximale Schallexposition zu erzielen.

Zur Reflexbahnung bei der VEMP-Auslösung musste der Musculus sternocleidomastoideus auf beiden Seiten angespannt werden. Dazu wurde dem Probanden der Versuchsablauf zuvor genau erklärt. Nach Beginn der EMG-Aufnahme erhielt er die Aufforderung den Kopf geringfügig von der Lehne abzuheben und diese Position während der Stimulusgabe beizubehalten. Nach Beendigung des Expositionszyklus von 50 Stimuli wurde eine Pause von etwa 10 Sekunden eingelegt in der der Proband die Halteposition verlassen konnte.

Insgesamt wurden 4 Zyklen mit jeweils 50 Stimuli durchlaufen.

Vor der Aufnahme wurde das Ruhe-EMG-Signal beider Kanäle bewertet und entsprechende Störgeräusche wie zum Beispiel 50 Hz-Sinuswellen oder EKG-Ausschläge dokumentiert und wenn möglich beseitigt. Nach Abschluss der EMG-Aufnahme und der Exposition der insgesamt 200 Stimuli von einer Lautstärke von 133 dB SPL wurde der Proband zu Auftreten und Stärke von einem möglichen Tinnitus oder Vertäubungsgefühl befragt.

Die komplette VEMP-Messung eines Probanden dauerte etwa 20 Minuten.

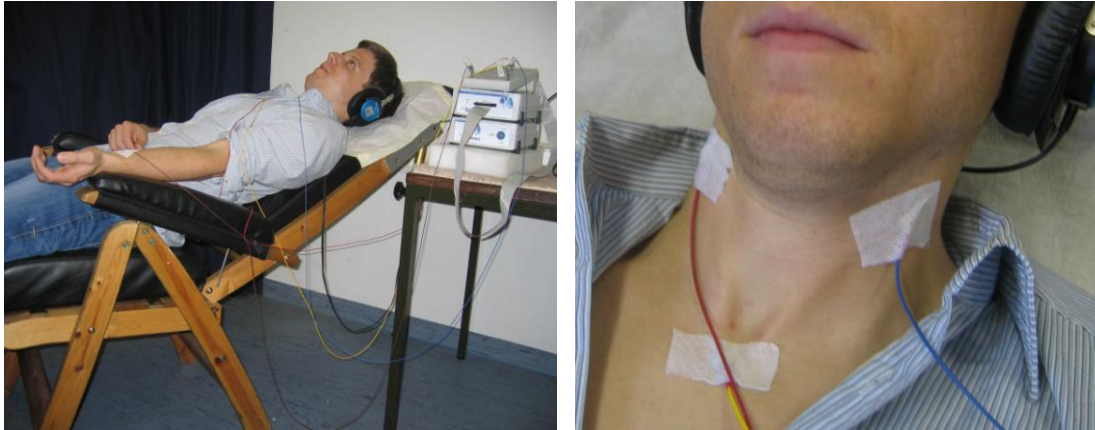


Abbildung M4: Sitzposition und Elektroden-Positionierung bei der VEMP-Messung

3.2 Versuchsaufbau

3.2.1 Auswahl von 30 Studienteilnehmern und allgemeine Vorbereitungen

Die Erhebung der Daten wurde über den Zeitraum von Mai bis Dezember 2008 im neurologischen Forschungshaus bzw. in der HNO-Ambulanz des Universitätsklinikums Großhadern durchgeführt. Es wurden die Daten von insgesamt 30 jungen, hörgesunden Probanden (16 Frauen, 14 Männer) im Alter von 20 bis 35 Jahren erfasst. Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU geprüft und bestätigt worden (Antrag-Nr. 142/04).

Jeder Proband erhielt einen Aufklärungsbogen, wurde über Forschungscharakter, Risiken und Nutzen der Untersuchung aufgeklärt und musste eine Einverständniserklärung unterschreiben. Bei der Vorauswahl der Probanden wurden zuvor festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle M2) mittels Anamnese und audiometrischen Verfahren abgefragt und überprüft. Dazu gehörte auch eine vorangehende otoskopische Prüfung des äußeren Gehörganges auf Sauberkeit sowie Durchgängigkeit und des Trommelfells an beiden Ohren. Eventuell musste eine Reinigung des von Cerumen belegten Ohres durch einen Arzt mit Hilfe eines kleinen Häkchens daran angeschlossen werden. Wichtig war es bestehende Schallleitungsstörungen und Innenohrschäden auszuschließen.

Vor Beginn der Messungen wurde der Proband nach seiner Händigkeit befragt. Dies sollte bei der späteren Auswertung des DPOAE- Verhaltens mit berücksichtigt werden.

Um systematische Verzerrungen wie den Einfluss der Messseite auf die OAE-Veränderungen zu vermeiden wurde mittels Münzwurf randomisiert und somit die exponierte Seite zufällig festgelegt. Letztendlich wurden 16 linke und 14 rechte Ohren beschallt.

Tabelle M3 zeigt schematisch den Ablauf der Untersuchungsreihe.

3.2.2 Ablauf der Messaufnahmen

Mit dem Erfüllen der Studienkriterien eines Probanden begann die eigentliche Datenaufnahme. In einem schallisolierten Raum in der HNO-Ambulanz des Klinikums Großhadern wurde die erste DPOAE-Messung (Vormessung) beidseits unter optimalen Bedingungen durchgeführt.

Daraufhin erfolgte ein Ortswechsel in das Neurologische Forschungshaus. Dort wurde gleichzeitig mit der Aufnahme der cervicalen vestibulär evozierten myogenen Potentiale in einem abgeschlossenen Messraum die Exposition des zuvor bestimmten Ohres mit 200 Tonreizen von 133 dB SPL Lautstärke erzielt.

Da ein möglicher DPOAE-Abfall zwar 1-2 Minuten nach Schallexposition laut bisherigen Studien ein Maximum erreicht, es aber zu kurzzeitigen Erholungen („bounce phenomenon“) und Schwankungen im Verlauf kommt (Sutton, Lonsbury-Martin et al. 1994), wurde die OAE-Nachmessung erst 5 Minuten nach Abschluss der Exposition begonnen. Ab diesem Zeitpunkt kann bei einer möglichen Veränderung von konstant erniedrigten DPOAE-Pegeln ausgegangen werden. Bei der etwa 20-minütigen Messung war auch ein Vergleich von exponiertem Ohr mit der Gegenseite möglich. Das exponierte Ohr wurde immer zuerst gemessen, danach folgte das kontralaterale Ohr.

Die Zeit zwischen VEMP-Messung und OAE-Messung wurde mit einer Stoppuhr gemessen. Das Pausenintervall wurde zur Sonden-Anlegung und Kalibration genutzt. Außerdem wurde die Stuhllehne in eine senkrechtere Position umgestellt um gleiche Sitzbedingungen wie bei der Vormessung zu garantieren. Geschlossene Fenster und Türen, und das Einstellen von nicht benötigten Geräten während der Messung reduzierten den Umgebungslärm und erlaubten die Aufnahme aussagekräftiger DPOAE. Zum Teil kam es aber zu Messstörungen durch Baulärm oder Lärm von Nachbarzimmern, die nur bedingt durch Messwiederholungen eliminiert werden konnten.

Der Nachmessung folgte eine weitere Tonaudiometrie-Messung beidseits, die wiederum in der HNO-Ambulanz stattfand. Damit war auch der Vergleich beider Messungen der Tonaudiometrie, eines subjektiven, größeren Standardtestverfahrens zur Aufdeckung von Hörschäden neben der DPOAE-Bestimmung möglich.

Um die Veränderungen der DPOAE über längere Zeit zu beobachten und um eine eventuell eintretende akute Schädigung („temporary treshold shift“) des Innenohrs von einer chronischen Schädigung („permanent temporary shift“) abzugrenzen, wurde eine 24h-Nachmessung in die Testreihe aufgenommen.

Diese DPOAE-Messung wurde im Bereich von 24 ± 2 Stunden im schallisolierten Audiometrieräum durchgeführt. An diesem Termin wurde nochmals nach neu aufgetretenen Symptomen wie Tinnitus, Hörstörungen oder Ohrenscherzen gefragt.

Insgesamt hat die Versuchsreihe für einen Probanden etwa eine Zeit von 5 Stunden beansprucht.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
gesunde Erwachsene (≥ 18 Jahre) hörgesund (Hörkurvenabweichung ≤ 10 dB) unterschriebene Einverständniserklärung	Schädigungen am Mittelohr, Innenohr, im vestibulocochleären Nervenverlauf, Tinnitus, Vorbestehende chronische Erkrankungen oder Operationen am Hör- oder Gleichgewichtsorgan, Zum Messzeitpunkt bestehende Erkrankungen im Nasen,- Rachen- oder Ohrbereich, Tubenverschluss;

Tabelle M2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

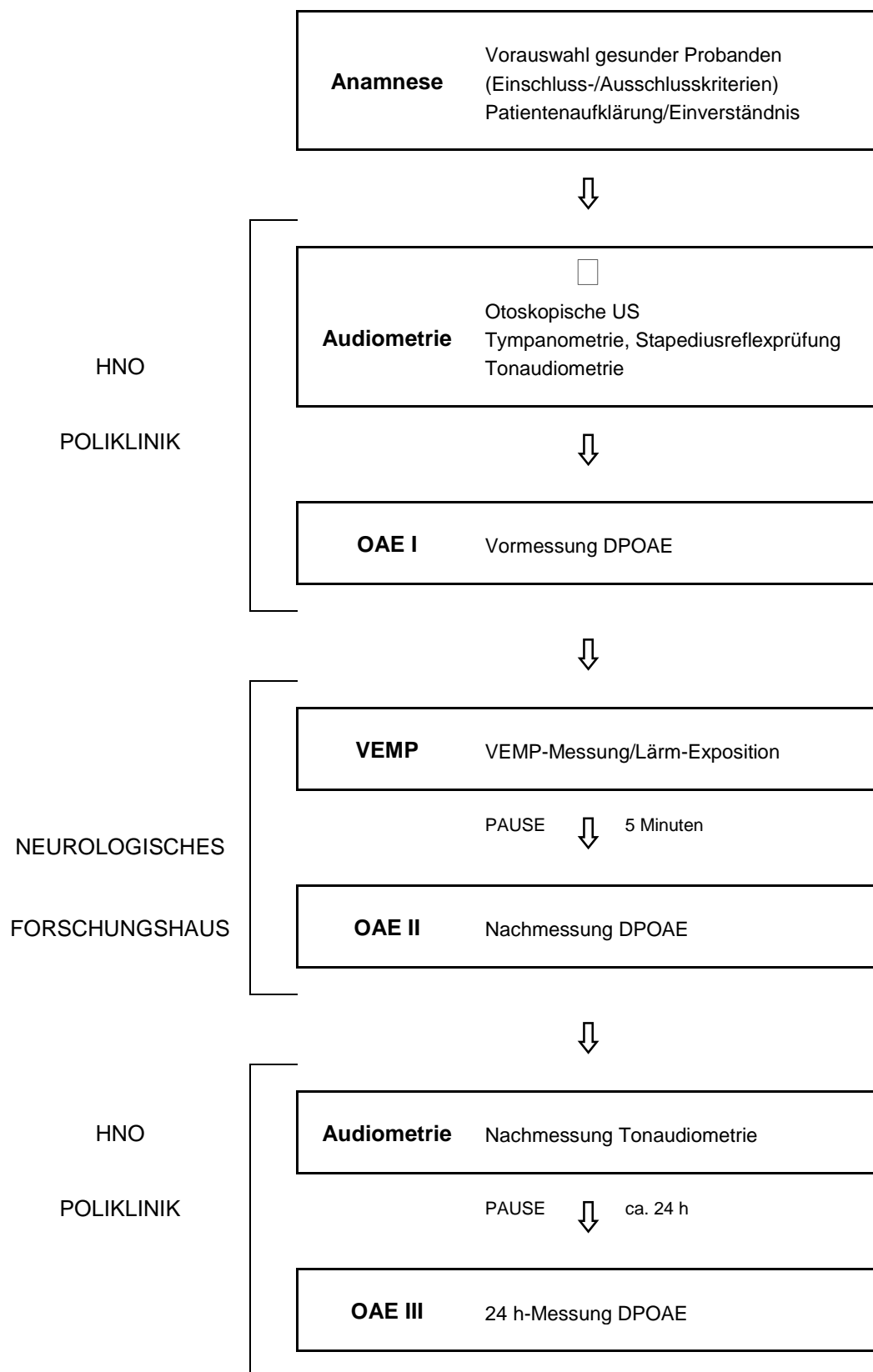


Tabelle M3: Ablauf der Untersuchungsreihe

3.3 Auswertung

3.3.1 Behandlung der DPOAE-Rohdaten

Die Software DP 2000, mittels der die DPOAEs abgeleitet wurden, enthielt eine Datenbank, die nach Beendigung des Programms stets aktualisiert wurde. Diese Datenbank wurde mit Hilfe von Microsoft Access[®] konvertiert und im mdb-Format gespeichert. In Microsoft Access[®] konnte die Datenbank eingelesen und aufgerufen werden um die relevanten Daten nach Microsoft Excel[®] für weitere Analyseschritte zu übertragen. Wichtige Daten waren die Probanden-ID, die schallexponierte Seite, die Messreihen-ID, die Reizfrequenzen f_1 und f_2 , Ist- und Soll-Primärtonpegel beider Kanäle ML1/ML2 und TL1/TL2, der DPOAE-Pegel DP und der „noise floor“-Pegel NF.

In Microsoft Excel 2007[®] erfolgte die Filterung der Rohdaten. Dabei wurden DPOAE-Werte aus der Datenbank entfernt, bei denen der Ist-Reizpegel während der Messung bei einem der beiden Kanäle um mehr als 2 dB vom Soll-Reizpegel abwich. Stärker abweichende Werte gingen deshalb nicht in die Statistik ein, weil ihr Einfluss auf die Reizantwortstärke zu verfälschten DPOAE-Pegeln führen würde und somit ein intraindividueller Vergleich bei Mehrfachmessungen nicht möglich wäre. In diesem Stadium wurden auch die „response noise“-Differenzen ermittelt. Da das aufgezeichnete Signal immer von Nebengeräuschen („noise floor“) überlagert wird, wurde hier als Signifikanzkriterium eine feste Grenze von 6 dB angesetzt. Danach muss der DPOAE-Pegel DP um mindestens diesen Betrag höher sein als der Störgeräuschpegel NF. DPOAE-Werte mit einem Signal-Stör-Abstand unter 6 dB gingen nicht in die Auswertung ein.

Als letzter Schritt der Vorauswertung wurde der Median aus den Einzelmessungen ermittelt, die jeweils für beide Ohren zu allen drei Zeitpunkten durchgeführt wurden. Hierbei wurde der Median dem Mittelwert vorgezogen, da die Anzahl der Messungen mit drei sehr gering ist und sich der Median als resistenter gegen extrem abweichende Werte zeigt, die aufgrund von zufälligen Messabweichungen entstehen können. Mindestens zwei der drei Einzelmesswerte waren Voraussetzung zur Bestimmung eines Medians. Damit erhielt man abschließend jeweils einen DPOAE-Wert von Vormessung, Nachmessung und der 24h-Messung für jede Frequenz bei jedem Probanden.

Alle weiteren Operationen bedurften des Statistikprogramms SPSS für Windows[®]. Nach Import der Daten von Excel[®] wurde eine Hauptdatenbank als sav-File erstellt. Von dieser aus

wurden kleinere spezifische Nebendatenbanken aufgebaut, mit denen man bestimmten Fragestellungen nachgehen konnte.

Wir gingen bei den gemessenen DPOAE-Pegeln von nicht normalverteilten Daten aus. In allen nachfolgend beschriebenen Auswertungen wurde deshalb der Median verwendet.

Die deskriptive Analyse der DPOAE-Amplitudenänderungen zwischen der Vor- und Nachmessung wurde an allen Frequenzen außer bei 10 000 Hz durchgeführt. Ausgeschlossen ist letztere Frequenz aufgrund der instabilen Messverhältnisse, die aufgrund des hohen Störgeräuschpegels in diesem Frequenzbereich während der Messung, der apparativ bedingten Verzerrungen und begrenzten Nachweisempfindlichkeit der Messapparatur vorherrschen (Siegel and Hirohata 1994; Janssen 2005).

Die Aufzeichnung der otoakustischen Emissionen auf der kontralateralen Seite wurde stets im Anschluss an die OAE-Messung auf der exponierten Seite vorgenommen. Durch den zeitlichen und örtlichen Zusammenhang der Messungen und den damit gleichgehaltenen Messbedingungen können die Pegeländerungen nach einseitiger Lärmexposition zwischen exponierter und kontralateraler Seite verglichen werden. Zum einen wird der Frage nachgegangen, inwieweit die DPOAE-Pegel innerhalb des Messzeitraums stabil geblieben sind. Dadurch können möglicherweise einwirkende Störfaktoren ausgeschlossen werden und Pegeländerungen am exponierten Ohr, die nicht am kontralateralen Ohr eingetreten sind allein der Lärmeinwirkung zugeschrieben werden. Zum anderen soll abgeklärt werden, ob die Beschallung nicht auch Einfluss auf die OAE-Pegelhöhe des kontralateralen Ohres nimmt.

In einigen Auswertungen wurden die DPOAE-Daten in der ReizpegelEinstellung $L_2 = 40$ dB SPL verwendet. Der Grund dafür ist die stärkere Beteiligung der äußeren Haarzellen am Hörvorgang bei niedrigeren Reizpegeln im Sinne des cochleären Verstärkungsmechanismus und damit eine sensitivere Beurteilung von Hörschädigungen mit Eintritt von höheren DPOAE-Verlusten als bei höheren ReizpegelEinstellungen.

Neben Boxplotdarstellungen wurden Verlaufskurven erstellt, die ebenfalls die DPOAE-Veränderungen in der Nachmessung beschreiben, zum anderen aber auch genauer auf das Verhalten der OAE-Werte nach 24 h eingehen sollen. Eine Regeneration, Stagnation oder ein weiteres Absinken der OAE sind hierbei möglich. Dabei entscheidet sich, ob ein temporärer Emissionsshift in der Nachmessung bis zu 24 h anhält oder eine Erholung der Haarzellfunktion eintritt. Besonders Frequenzen im Hochtonbereich (>4000 Hz), im Bereich der im Tonaudiogramm zu beobachtenden c_5 -Senke (bei 4000 Hz) als auch im Bereich von $f = 750-1500$ Hz, was 0,5-1,5 Oktaven oberhalb der Stimulationsfrequenz bei der VEMP-

Messung entspricht und damit zu einer frequenzabhängigen Hörschädigung im tieffrequenten Expositionsbereich passen würde, wurden auf Schädigung des Gehörorgans hin untersucht.

Um eine wahre physiologische oder pathologische DPOAE-Pegeländerung von zufälligen, geringfügigen Messabweichungen zu unterscheiden, überprüften wir die DPOAE-Daten in den Einzelverlaufsdarstellungen nach den Ergebnissen von Wagner et al. (2008).

In dieser Studie wurden unter anderem für alle Frequenzen die 95%-Konfidenzintervalle der DPOAE-Pegel bei Mehrfachmessungen von Normalhörenden ermittelt. Die Tabelle M listet die in unserer Studie geltenden Konfidenzintervalle für alle untersuchten Frequenzen auf. Den bei Wagner et al. (2008) nicht in der Messung berücksichtigten Frequenzen $f = 750$ Hz und 1000 Hz wurden breitere Konfidenzintervalle zugesprochen, da in diesem Frequenzbereich bereits höhere Störpegel und damit schlechtere Messbedingungen herrschen.

Für die Erstellung von DPOAE-Wachstumsfunktionen wurden vier Primärtonpegelpaare (in dB) einbezogen: 63/60, 59/50, 55/40 und 51/30. Wir erstellten zu allen Frequenzen jeweils für die Vormessung als auch für die Nachmessung eine Wachstumsfunktion, die wir in einer Grafik zusammenstellten.

Auf Grundlage der Wachstumsfunktionen konnten auch die DPOAE-Schwellen ermittelt werden. Die bei Boege und Janssen (2002) definierten Gütekriterien für die Anpassung der Regressionsgeraden wurden hier bei jeder einzelnen Wachstumskurve eines Probanden angewendet. Dazu zählen die Linearität der Wachstumsfunktion in halblogarithmischer Darstellung (Korrelationskoeffizient $r^2 \geq 0,8$), die Anzahl der Messpunkte (mindestens 3 Messpunkte, mit der Voraussetzung Signal-Rausch-Abstand $\text{SNR} \geq 6$ dB SPL), die Steigung der Wachstumsfunktion ($s \geq 0,1$ $\mu\text{Pa}/\text{dB}$) und der Schätzfehler der Schwellenbestimmung. Letzterer wurde nicht bedacht, da wir bei der Auswertung nur die Schwellenwerte der Vor- und Nachmessung miteinander vergleichen, nicht aber einen Vergleich mit dem Tonschwellenaudiogramm vornehmen.

Als statistisches Messverfahren wurde zum einen der Wilcoxon-Test eingesetzt, um einen möglichen signifikanten Unterschied zwischen der Vormessung und der Nachmessung und zwischen der Vormessung und der 24 h-Messung der DPOAEs zu zeigen. Die Untersuchungswerte wurden als nicht normalverteilt angesehen, bestehend aus verbundenen Stichproben und setzen somit den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als statistische Methode voraus. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, verzichteten wir auf die Korrektur des p-Wertes, er wurde in diesem Falle explorativ eingesetzt. Aufgrund der geringen Fallzahl, wurden für die Frequenzen $f = 10\,000$ Hz, 8000 Hz und 500 Hz keine Signifikanztests

durchgeführt. Der Signifikanztest wurde bei den Reizpegelinstellungen $L_1/L_2 = 63/60$, $59/50$ und $55/40$ angewandt. Desweiteren wurde der Mann-Whitney-Test eingesetzt, um mögliche signifikante Unterschiede der Differenzwerte aus Vor- und Nach- bzw. Vor- und 24 h-Messung zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite zu ermitteln.

Schließlich gingen wir der Frage nach, ob zwischen rechtem und linkem exponierten Ohr Unterschiede in den Pegeländerungen vorliegen und welcher Einfluss das Geschlecht auf die OAE-Differenzen nach Reizexposition hat. Als parameterfreier Test zur Überprüfung der Übereinstimmung zweier unabhängiger Verteilungen wurde hierbei der Mann-Whitney-Test angewandt. Da sich nach abgeschlossener Messdatenerhebung nur ein Proband mit einer Linkshändigkeit fand, wurde eine Auswertung in dieser Richtung nicht weiter verfolgt.

	f (Hz)	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000
95%- Konfidenzintervall	dB	± 2,3	± 2	± 2	± 1,8	± 2	± 2,3	± 3,7

Tabelle M4: Breite des 95%-Konfidenzintervalls zu jeder Frequenz für $L_2 = 40$ dB SPL; nach den Ergebnissen von Wagner et al. (2008).

3.3.2 Auswertung der Tonaudiometrie

Die Messwerte der Tonaudiometrie wurden während der Durchführung handschriftlich in eine Tabelle eingetragen, und später in das Auswertungsprogramm SPSS übertragen.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurden die Vergleichswerte aus Vor- und Nachmessung auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

3.3.3 Auswertung der vestibulär evozierten myogenen Potentiale

Die Analyse der VEMP erfolgte mit Brain Vision Analyzer Version 1.0 von Brain Products GmbH. Zu Beginn wurden Software Filter bei den noch nicht vorgefilterten Messungen eingesetzt um vor allem tieffrequente Störgeräusche zu eliminieren. Anschließend erfolgte das

Segmentieren der Aufzeichnungen um die VEMPS aus der kontinuierlichen EMG-Aufzeichnung mittels des Triggerimpulses zu identifizieren (Start- und Endposition des Segments von -20 ms bzw. +50 ms um den Zeitmarker). Die segmentierten Daten wurden schließlich gemittelt, um eine einzige aussagekräftige Kurve zu erhalten.

Neben der Berechnung von Spitze-Spitze-Amplitude wurden auch die korrigierte Amplitude berechnet (siehe Grundlagen) sowie die p13- und n24-Latenzen bei jedem Probanden ermittelt. Dabei gibt es eine große interindividuelle Variabilität in den cervicalen VEMP-Amplituden. Welgampola und Colebatch (2005) geben für korrigierte und nicht-korrigierte Klick-VEMP-Amplituden einen Wertebereich zwischen 0,5-3,0 bzw. 25-297 μV peak-to-peak bei Normalpersonen unter 60 Jahren an, ähnliches gilt für Tonreiz-VEMP-Amplituden.

In dieser jungen Probandengruppe wurden strenge untere Grenzwerte festgelegt, für korrigierte Amplituden von 1,0 und für nicht-korrigierte Amplituden von +70 μV . Liegen die Werte oberhalb der Grenzwerte, wurde von einer normalen Reizantwort ausgegangen.

In Anlehnung zu der Arbeit von Basta, Todt et al. (2005) wurden Reizantworten außerhalb eines Bereichs von 14-20 ms für p13 und 22-28 ms für n24 bei der Auswertung nicht als solche akzeptiert. Die anschließende statistische Analyse erfolgte mit Microsoft Excel 2007[®].

Aus nicht definierbaren Gründen setzte der Komparator den Trigger in den ersten 9 VEMP-Messungen um 10 ms zu spät (Abbildung M5). Nach Bestimmung der Fehlerquelle konnte man den eigentlichen Fehler am Verschaltungsaufbau des Komparators nicht entdecken. Ab der 10. VEMP-Messung bestand dieses Problem nicht mehr und der Trigger wurde zeitlich wieder richtig gesetzt (Abbildung M6). Bei der Auswertung wurden die Latenzverschiebungen berücksichtigt und korrigiert durch Addition von 10 ms zur Ausgangslatenz in den beschriebenen Fällen.

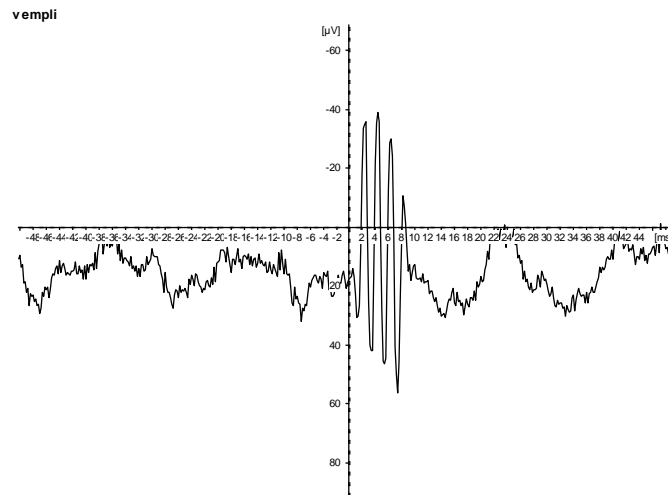


Abbildung M5: Triggerfunktionsprüfung, normale Triggerung; Der Burst-Ton wird mehrmals über am Kopfhörer befestigte Elektroden aufgezeichnet und nach Segmentierung und Mittelwertbildung die Lage der Tondarstellung im Koordinatensystem beurteilt: Der Nullpunkt der Zeitachse wird mit Beginn der Tonabgabe gesetzt

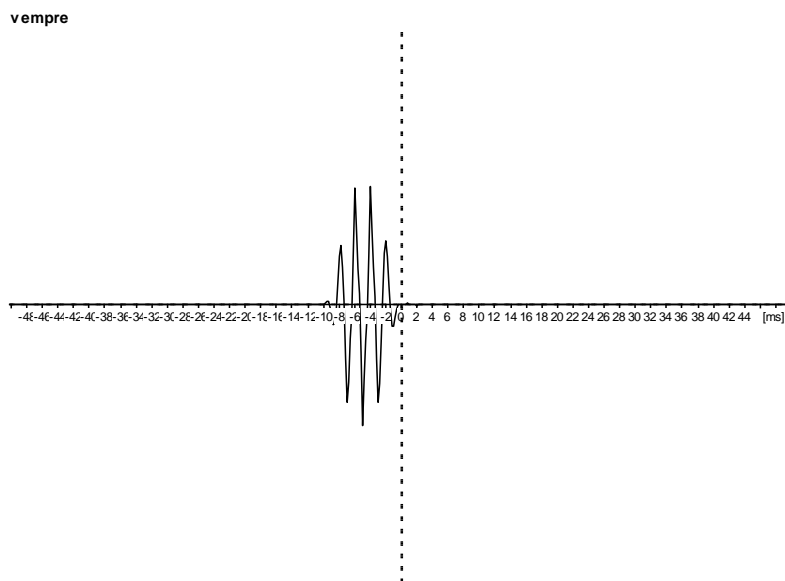


Abbildung M6: Erste Triggerfunktionsprüfung, verzögerte Triggerung um 10ms; Der Nullpunkt der Zeitachse wird am Ende der Tonabgabe gesetzt

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der VEMP-Messung

Bei allen Probanden konnten erfolgreich cervicale vestibulär-evozierte myogene Potentiale (VEMP) abgeleitet werden. Es wurden 16 rechte und 14 linke Ohren beschallt und deren VEMP aufgezeichnet. Ein typisches Beispiel einer VEMP-Antwort ist in Abbildung R1 dargestellt.

Die mittleren p13/n24-Latenzen lagen bei $16,2 \pm 1,0$ ms bzw. $26,8 \pm 2,1$ ms.

Als Minimal-/Maximalwerte fanden wir bei p13 14,0 ms bzw. 17,6 ms, bei n24 betrugen sie 24,0 ms bzw. 31,6 ms. In 9 Fällen lagen die n24-Latenzen bei über 28 ms.

Die mittlere Spitze-Spitze-Amplitude betrug 230,2 μ V bei einer Standardabweichung SD von $\pm 153,8$ μ V. In vier Fällen ergab die Auswertung eine Amplitude <100 μ V, einmal lag der Wert sogar bei 53 μ V und damit unterhalb von 70 μ V und außerhalb des Normbereichs. Die VEMP-Antwort mit den beiden charakteristischen Spitzen war bei diesem Probanden aber erkennbar und die Latenzen lagen innerhalb der Norm ($L_{p13} = 16,8$ ms, $L_{n24} = 25,8$ ms). Einige Probanden erzielten Amplituden >600 μ V.

Die korrigierten Amplituden reichten von 0,3 bis 2,7 und ergaben einen Mittelwert von 1,2 mit einer SD von $\pm 0,58$. In 12 Fällen ergaben sich Werte <1 , häufig lagen die zugehörigen Spitze-Spitze-Amplituden ebenfalls stark unterhalb des Mittelwertes.

Im Rechts-Links- und Männlich-Weiblich-Vergleich der p13-Latenzen und der korrigierten Amplituden (Tabelle R1) ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede außer im Vergleich der mittleren Amplituden zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Die Mittelwerte differierten um 0,5 und die mittlere korrigierte Amplitude bei den Männern lag unterhalb des Grenzwertes von 1,0.

Wendete man den nichtparametrischen Mann-Whitney-Test an, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der korrigierten Amplitude zwischen männlichen und weiblichen Probanden auf dem Niveau $\alpha = 0,05$. In allen anderen Fällen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

	gesamt	rechts	links	männlich	weiblich
Latenz p13 (ms)	16,2 ± 1,0	16,4 ± 1,0	16,0 ± 1,0	15,9 ± 1,0	16,5 ± 0,9
Latenz n24 (ms)	26,8 ± 2,1				
peak-to-peak Amplitude (µV)	230,2 ± 153,8				
Amplitude (korrigiert)	1,2 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,4	1,4 ± 0,6

Tabelle R1: Ergebnisse der VEMP-Auswertung (Mittelwerte ± SD), für die gesamte Probandengruppe und einzeln für die Kategorien Rechts-Links und Männlich-Weiblich

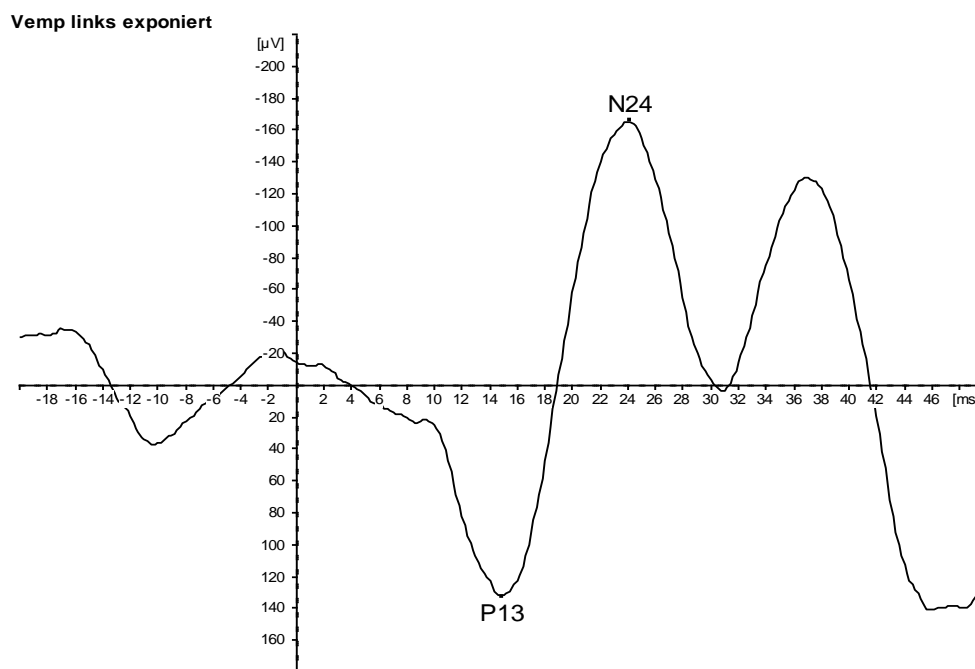


Abbildung R1: VEMP des Probanden Pat19; p13 liegt bei 14,8 ms, n24 bei 24,0 ms; Die p13-n24 Amplitude beträgt 297 µV. Der Reiz (kurzer Tonreiz) kommt bei 0 ms; Gut zu erkennen sind die beiden späteren Komponenten n34 und p44, die wahrscheinlich cochleären Ursprungs sind

4.2 Ergebnisse der DPOAE nach Exposition

Bei allen 30 Probanden wurden erfolgreich eine Vor- und Nachmessung der DPOAE zur Lärmexposition bei der VEMP-Auslösung durchgeführt. Nicht immer konnten die DPOAE bei allen Frequenzen gemessen werden. In den Frequenzen unterhalb von 1000 Hz und oberhalb von 4000 Hz sind die Fallzahlen vergleichsweise geringer, da sich die DPOAE bei einigen Probanden nicht von den hohen Störgeräuschpegeln in diesen Frequenzbereichen abgrenzen ließen.

4.2.1 DPOAE-Pegeländerung nach Lärmexposition: Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Seite

Es zeigten sich frequenzspezifisch unterschiedlich gerichtete DPOAE-Pegeländerungen auf beiden Seiten.

In Abbildung R2a-d sind die DPOAE-Pegeländerungen der gesamten Probandengruppe in Boxplot-Ansicht für alle Messfrequenzen und zu allen Reizpegelinstellungen dargestellt.

Im hohen Frequenzbereich von $f = 4000-8000$ Hz fanden sich auf der ipsilateralen Seite durchgehend Pegelabnahmen von 0,5 bis 3,0 dB. Auf der kontralateralen Seite ergaben sich dagegen Pegelschwankungen von meist weniger als 0,5 dB. Eine Ausnahme bot $f = 8000$ Hz mit teilweise starken positiven Veränderungen, allerdings bei niedrigen Fallzahlen.

Im mittleren Frequenzbereich von $f = 1000-3000$ Hz wurden sowohl auf ipsilateraler als auch auf kontralateraler Seite bis auf wenige Ausnahmen in einzelnen Pegelinstellungen Pegeländerungen von weniger als 1,0 dB beobachtet. Die geringsten Abweichungen fanden sich bei $f = 2000$ Hz, bei der sich die Differenzwerte überall nahe der 0 dB-Linie gruppierten. Bei $f = 750$ Hz wiesen beide Seiten geringe negative Pegeländerungen in allen Pegelinstellungen von bis zu 1,0 dB auf.

Bei $f = 500$ Hz zeigten sich auf der ipsilateralen Seite keine bis ansteigende Pegeländerungen von maximal 0,8 dB. Auf der kontralateralen Seite fielen bei geringen Fallzahlen stärkere positive und negative Differenzwerte gleichermaßen auf.

Niedrige Fallzahlen gab es vor allem in den Extremfrequenzbereiche ($f = 8000$ Hz, 500 Hz).

Auffallend war die Zunahme des DPOAE-Abfalls mit abnehmender Pegelinstellung L_2 in den hohen Frequenzen $f = 3000-6000$ Hz auf der ipsilateralen Seite.

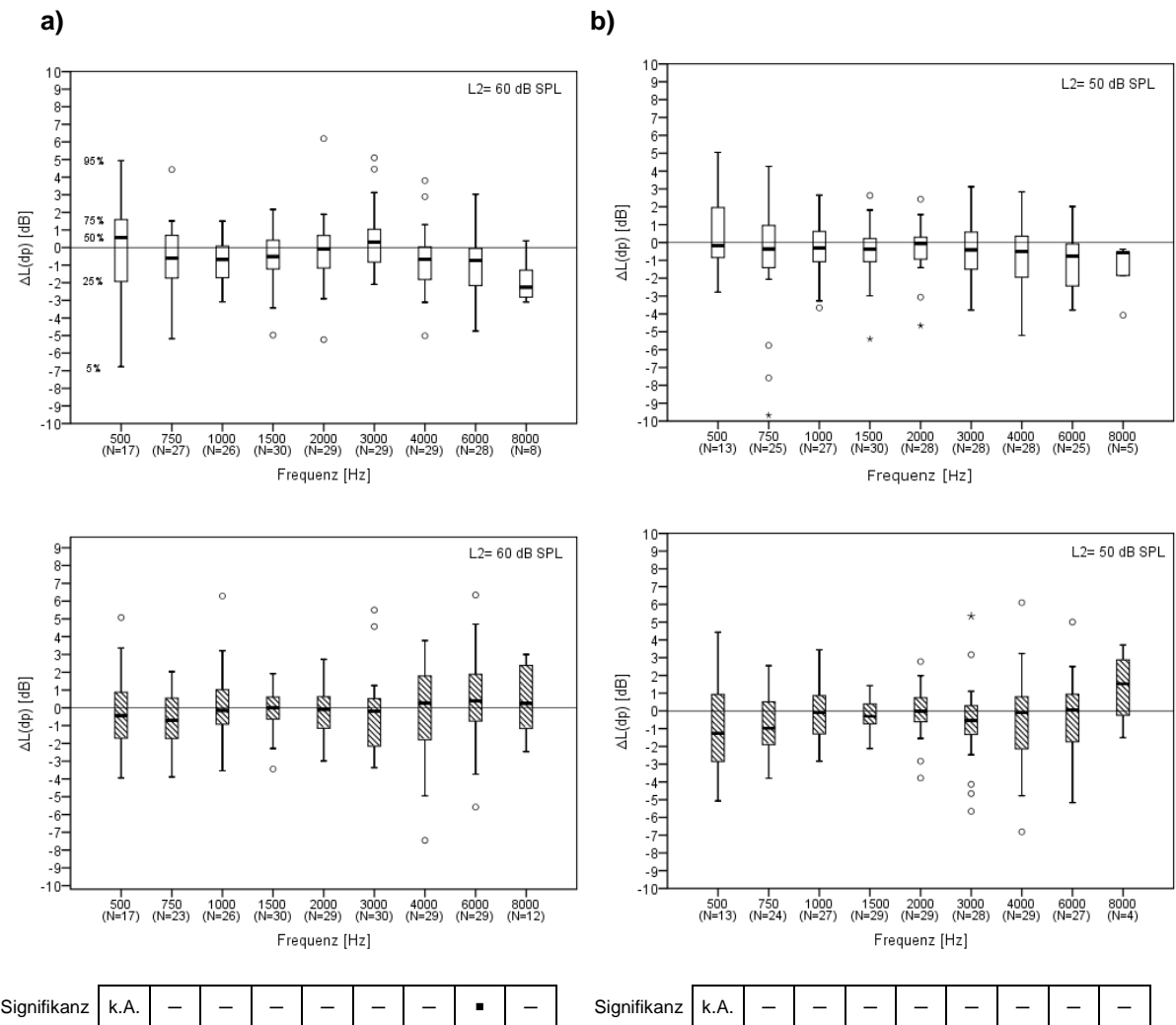


Abbildung R2a-b: Boxplot-Darstellungen der DPOAE-Pegeländerungen nach Lärmexposition auf der ipsilateralen (weißer Balken) und der kontralateralen Seite (gestreifter Balken) bei den Primärtonpegeln $L_2 = 60$ dB und 50 dB SPL über alle messbaren Probanden (Fallzahl N); o „milder“ Ausreißer; * „extremer“ Ausreißer
 Statistische Untersuchung auf Signifikanz von Unterschieden in den Pegeländerungen der Nachmessung bezogen auf die Vormessung zwischen ipsi- und kontralateraler Seite zu den Frequenzen $f = 750$ -6000 Hz auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$; ■ signifikant; — nicht signifikant; k.A.: keine Auswertung erfolgt

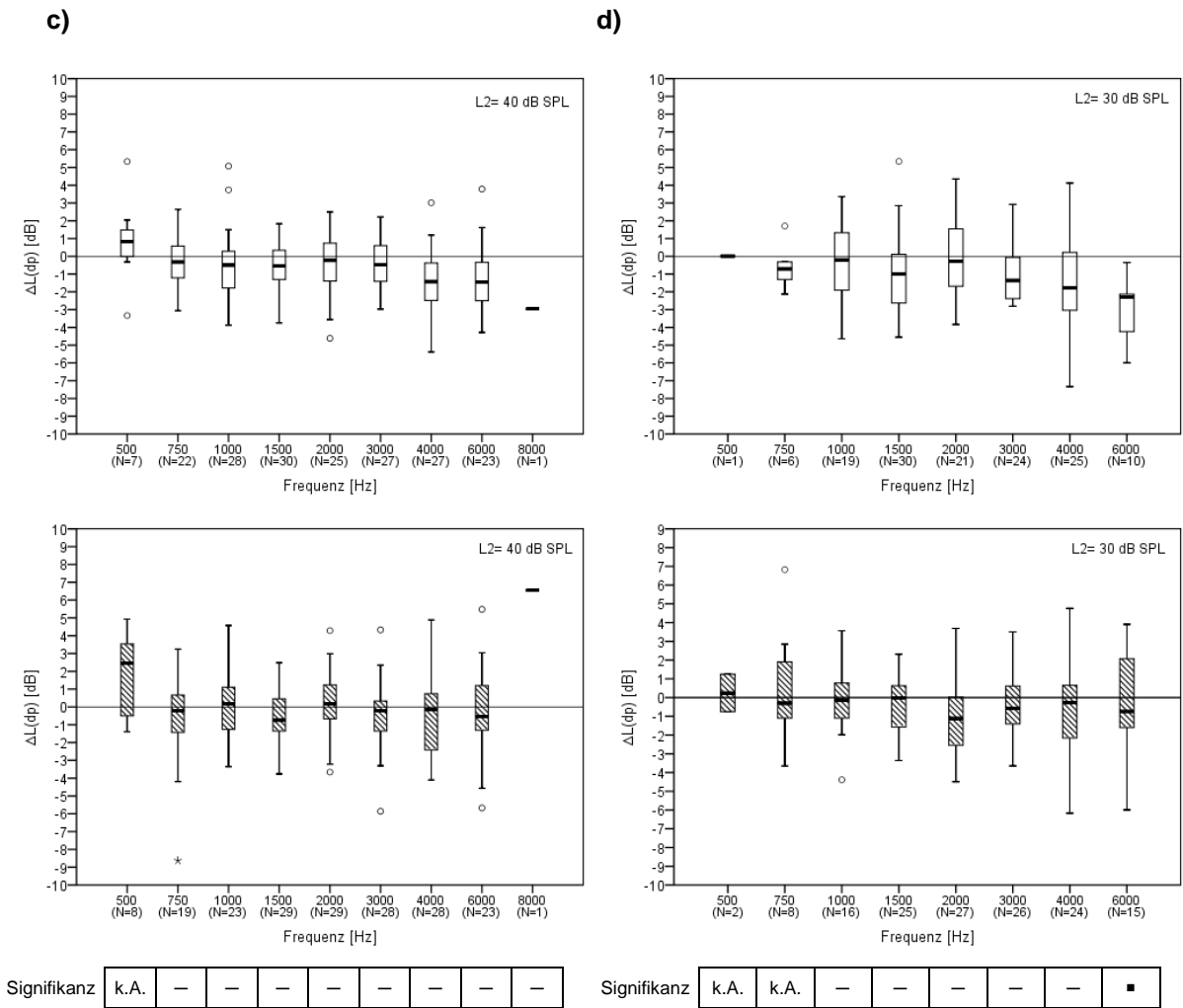


Abbildung R2c-d: Boxplot-Darstellungen der DPOAE-Pegeländerungen nach Lärmexposition auf der ipsilateralen (weißer Balken) und der kontralateralen Seite (gestreifter Balken) bei den Primärtonpegeln $L_2 = 40$ dB und 30 dB SPL über alle messbaren Probanden (Fallzahl N);

o „milder“ Ausreißer; * „extremer“ Ausreißer

Statistische Untersuchung auf Signifikanz von Unterschieden in den Pegeländerungen der Nachmessung bezogen auf die Vormessung zwischen ipsi- und kontralateraler Seite zu den Frequenzen $f = 750$ -6000 Hz auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$; ■ signifikant; — nicht signifikant;

k.A.: keine Auswertung erfolgt

Zum Teil ist dies zu erklären mit höheren Störgeräuschpegeln in den niedrigeren Reizpegelinstellungen und der damit verbundenen höheren Variabilität mit stärkeren Messabweichungen. Bei $f = 8000$ Hz, 1500 Hz und 750 Hz ergab sich zwar kein kontinuierliches Anwachsen der OAE-Differenzen mit niedriger werdendem L_2 , die stärkste Abnahme ließ sich dennoch auch hier bei unterster Pegelinstellung verzeichnen. Bei $f = 2000$ Hz und 500 Hz stellte sich dieser Verlauf nicht dar. Die kontralaterale Seite wies diese Besonderheit in keiner der Frequenzen in dieser Ausprägung auf.

Der Interquartilenabstand betrug auf der ipsilateralen Seite im Mittel 2,4 dB und auf der nicht-exponierten Seite im Mittel 2,6 dB. Die höchsten Streuwerte fanden sich meist im hohen Frequenzbereich ab $f = 4000$ Hz und im tiefen Frequenzbereich bei $f = 750$ Hz und 500 Hz sowie in den niedrigeren Pegelinstellungen.

Ausreißer ließen sich in allen Frequenzen beobachten. Sie traten im positiven und negativen Bereich gleichermaßen auf und zeigten keine spezielle Präferenz für eine Frequenz.

4.2.2 DPOAE-Wachstumsfunktionen vor und nach Exposition: Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Seite

Abbildung R3a-g stellt für alle Frequenzen die DPOAE-Wachstumsfunktionen der ipsilateralen und kontralateralen Seite gegenüber. Die Mediane der DPOAE-Pegel befanden sich auf beiden Seiten in den einzelnen Reizpegelinstellungen und jeweils in allen Frequenzen auf einem ähnlichen Pegelniveau.

Auf beiden Seiten zeigten die Wachstumsfunktionen der Vormessung (durchgezogene Linien) ein nicht-lineares Verhalten mit steilem Verlauf im unteren Pegelbereich und flacherem Verlauf im oberen Pegelbereich. Eine Ausnahme bildete die Funktion bei $f = 3000$ Hz auf der kontralateralen Seite, die einen linearen Anstieg aufwies.

Bei $f = 750$ Hz und $f = 1000$ Hz ergaben sich auf beiden Seiten weniger als 1,4 dB große, nicht einheitlich gerichtete Abweichungen der Nachmessungskurven (unterbrochene Linie) zu den Vormessungskurven. In $f = 1500$ Hz, 2000 Hz und 3000 Hz glichen sich die Wachstumskurven auf beiden Seiten weitestgehend für Vor- und Nachmessung, die Pegelunterschiede bewegten sich meist unterhalb von 1 dB. Für $f = 4000$ Hz und $f = 6000$ Hz lagen die Nachmessungskurven auf der ipsi- und kontralateralen Seite unterhalb der Vormessungskurven. Bei $f = 4000$ Hz wurden auf beiden Seiten Pegelabnahmen von 1-2 dB beobachtet, die Verlaufsunterschiede der Kurven beider Seiten waren gering. Dagegen

ergaben sich bei $f = 6000$ Hz auf der ipsilateralen Seite wesentlich stärkere Pegelabnahmen zwischen 2-3 dB als auf der kontralateralen Seite, bei der nur geringe Abweichungen festzustellen waren.

In keiner der für die Nachmessung erstellten Wachstumsfunktionen ließ sich eine deutliche Linearisierung durch Versteilerung der Wachstumskurve im unteren Primärtonpegelbereich erkennen. Einzig und allein die bereits oben erwähnte Wachstumsfunktion kontralateral bei $f = 3000$ Hz blieb auch in der Nachmessung linear.

Tabelle R5 zeigt das Steigungsverhalten im sensitivsten Bereich von $L_2 = 40-60$ dB SPL für die einzelnen Frequenzen. Mit Werten zwischen 0,2 und 0,4 dB/dB in der Vormessung wiesen die Wachstumsfunktionen normale Steigungen auf.

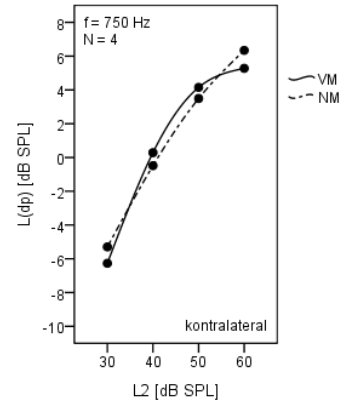
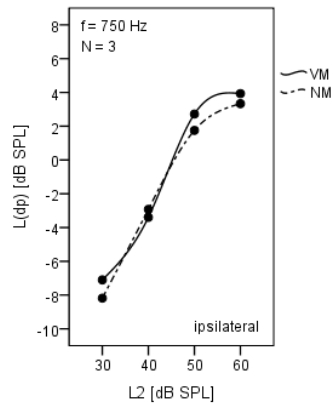
Ein Unterschied zwischen Vormessung und Nachmessung war nicht gegeben, die Steigungswerte blieben gleich. Ein Kompressionsverlust des cochleären Apparates kann somit in allen Frequenzen ausgeschlossen werden.

Sieht man sich die Wachstumsfunktionen der einzelnen Probanden an, so gab es auf der ipsilateralen Seite keine deutlichen Steigungsänderungen zwischen Vor- und Nachmessung, die auf einen Hörverlust hindeuten würden. Bei Berechnung der Einzelsteigungen für die Nachmessung wurde bei einigen Frequenzen in seltenen Fällen Maximalsteigungen von etwa 0,65 dB/dB ermittelt, wobei sich hier schon bei der Vormessung ähnlich hohe Steigungswerte ergaben.

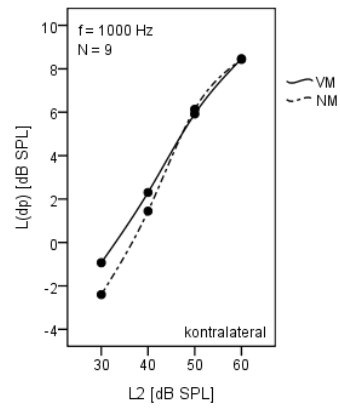
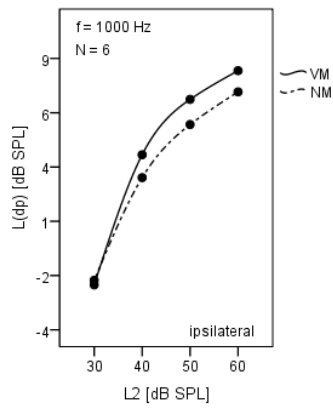
	f (Hz)	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000
ipsilateral	N	3	6	16	16	22	24	10
	s_{MD} (dB/dB) VM	0,4	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3
	NM	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3
kontralateral	N	4	9	15	23	25	23	15
	s_{MD} (dB/dB) VM	0,2	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3	0,3
	NM	0,3	0,3	0,4	0,2	0,4	0,3	0,3

Tabelle R2: Angabe der Steigungen der Wachstumsfunktionen im Pegelbereich $\Delta L_2 = 60-40$ dB SPL für Vormessung (VM) und Nachmessung (NM) auf ipsilateraler und kontralateraler Seite; f: Frequenz; N: Anzahl der Probanden; s_{MD} : Steigungswerte ermittelt aus den Medianen der DPOAE-Pegel

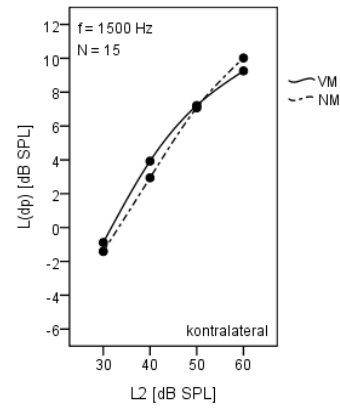
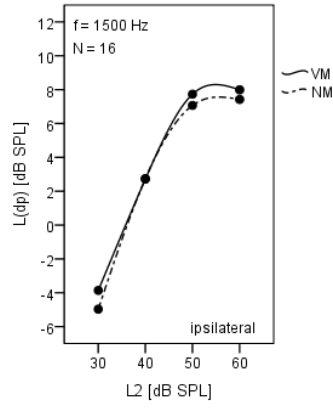
a)



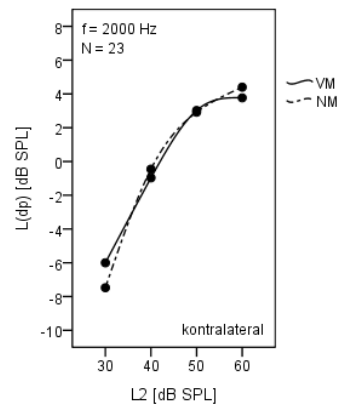
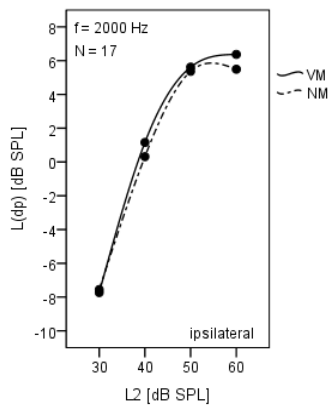
b)



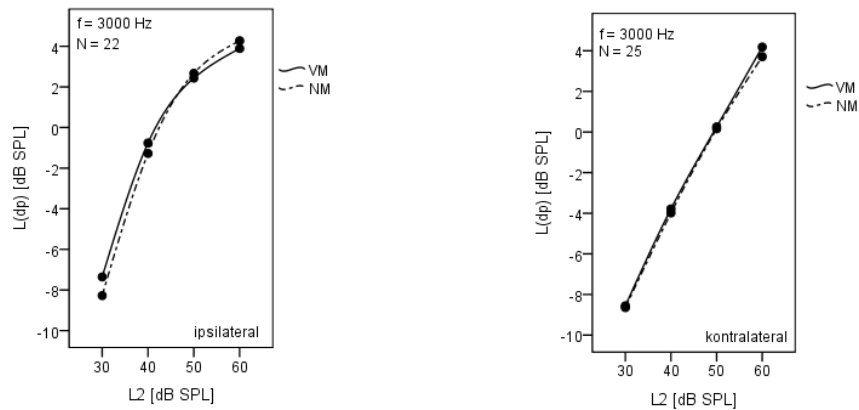
c)



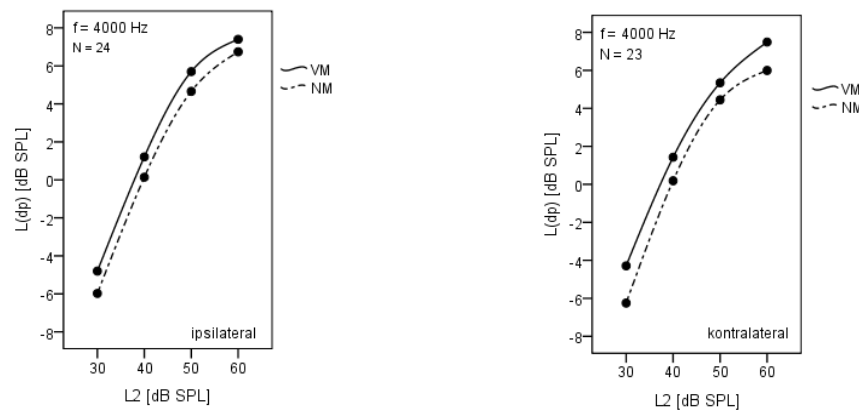
d)



e)



f)



g)

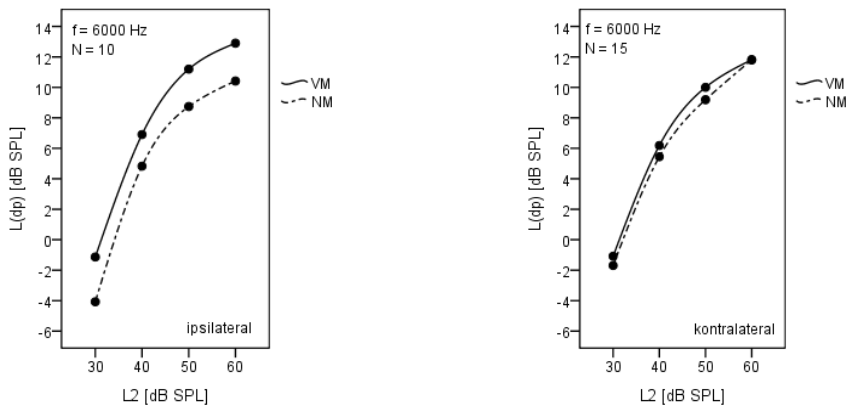


Abbildung R3a-g: DPOAE-Wachstumsfunktionen aus den Medianen der einzelnen DPOAE-Pegelwerte aller messbaren Probanden für die ipsilaterale (links) und kontralaterale (rechts) Seite; Aufgezeichnet sind die Schallpegel L_{dp} in Abhängigkeit vom Primärtonpegel L_2 (30-60 dB SPL) für die Vormessung (VM, durchgezogene Linie) und die Nachmessung (NM, gestrichelte Linie); Die von Boege und Janssen (2002) definierten Gütekriterien für die Anpassung der Regressionsgeraden zur Bestimmung der DPOAE-Hörschwellen wurden hier bereits vorab bei jedem einzelnen Probanden angewendet (ausgenommen ist der Schätzfehler der Schwellenbestimmung)

4.2.3 Veränderungen der geschätzten DPOAE-Hörschwellen am ipsilateralen und kontralateralen Ohr

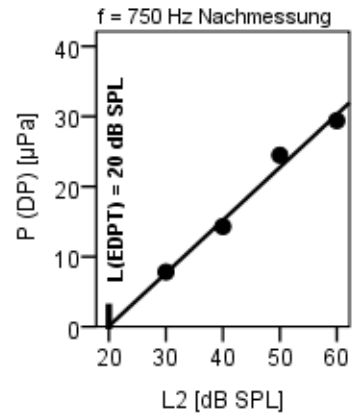
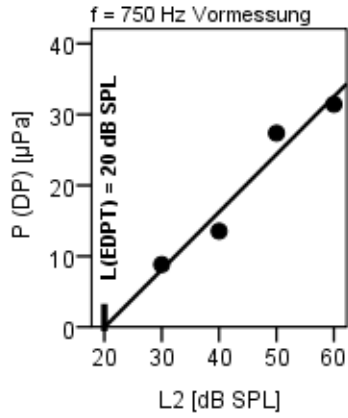
Aufgrund der Regressionsanalyse mit konsequenter Anwendung der von Boege und Janssen (2002) definierten Gütekriterien bei jedem einzelnen Probanden konnten Messergebnisse einzelner Probanden meist aufgrund eines zu geringen Korrelationskoeffizienten nicht in die Auswertung der Wachstumsfunktionen und DPOAE-Schwellen eingehen. Das wirkte sich dementsprechend auch auf die Fallzahlen für die extremen Frequenzen aus (siehe Tabelle R3). Die Schätzung der Hörschwelle für die Vormessung und Nachmessung zu allen gemessenen Frequenzen ergab folgendes Bild: Auf der ipsilateralen Seite fielen die Schwellenunterschiede mit maximal 3 dB in $f = 3000$ Hz und 1000 Hz gering aus. Es traten sowohl Schwellenanstiege als auch –abnahmen auf. In den hohen Frequenzen (4000 Hz, 6000 Hz) blieb die geschätzte Hörschwelle nach Exposition auf gleichem Niveau wie in der Vormessung. Abbildung R4 stellt die extrapolierten Wachstumsfunktionen für die ipsilaterale Seite dar mit Angabe der geschätzten Hörschwellen für die Vormessung (links) und Nachmessung (rechts).

Auf der kontralateralen Seite zeigten sich zum Teil etwas größere Abweichungen zur Vormessung mit maximal 6 dB SPL in $f = 3000$ Hz. Hierbei waren ausschließlich Schwellenanstiege zu beobachten (siehe Tabelle R3).

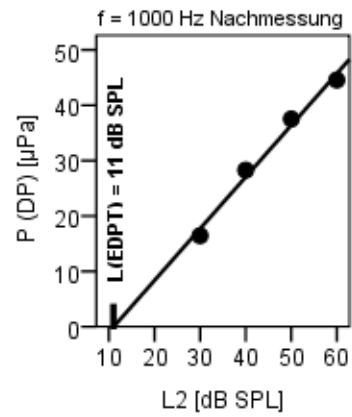
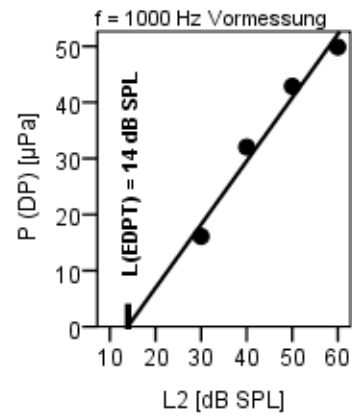
	f (Hz)		750	1000	1500	2000	3000	4000	6000
ipsilateral	N		3	6	16	16	22	24	10
	EDPT	VM	20	14	18	21	17	20	22
	(dB SPL)	NM	20	11	19	20	20	21	22
kontralateral	N		4	9	15	23	25	23	15
	EDPT	VM	18	16	16	15	16	19	20
	(dB SPL)	NM	20	20	21	18	22	20	22

Tabelle R3: Aufführung aller geschätzten DPOAE-Hörschwellen (EDPT) in der Vormessung (VM) und der Nachmessung (NM) für die ipsilaterale und kontralaterale Seite N: Anzahl der Probanden; f: Frequenz

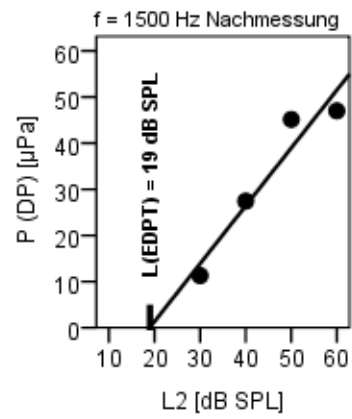
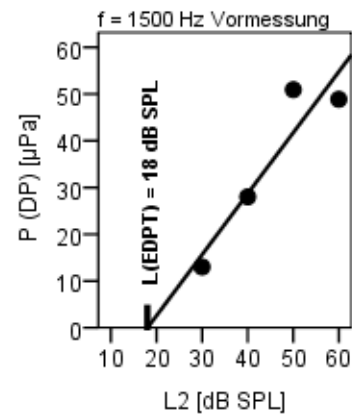
a)



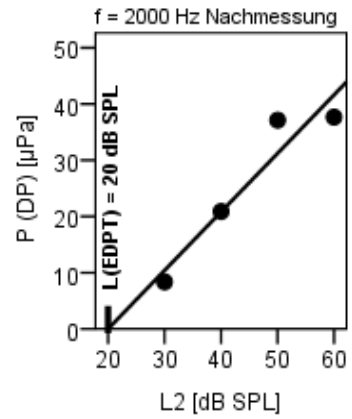
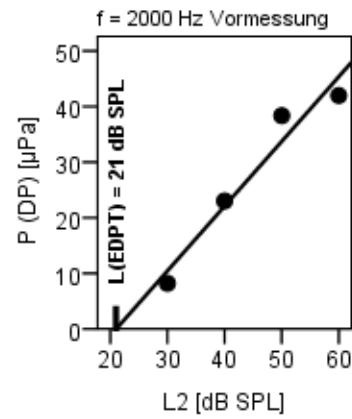
b)



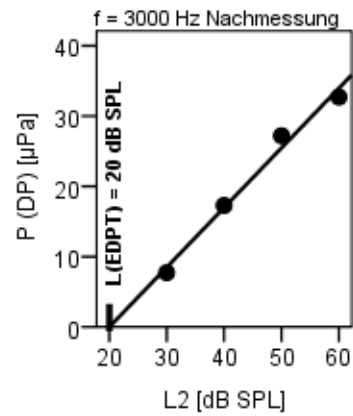
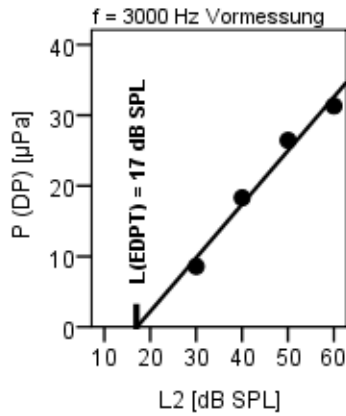
c)



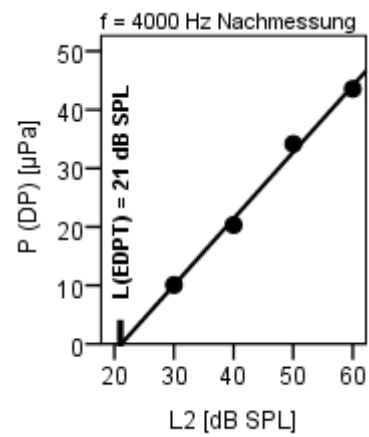
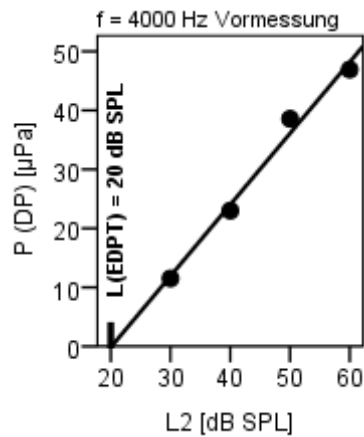
d)



e)



f)



g)

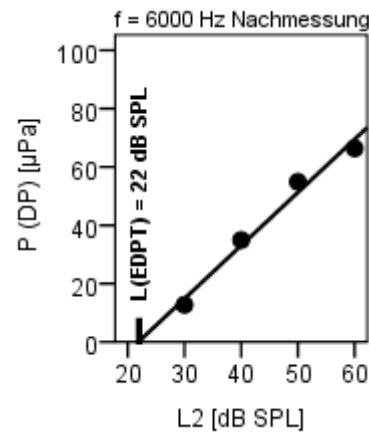
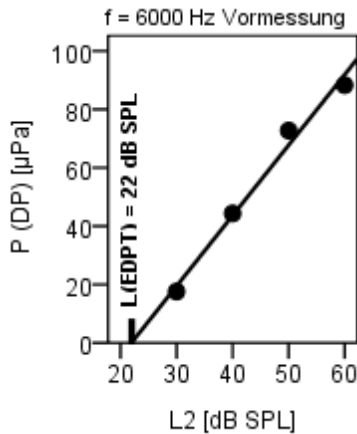


Abbildung R4: DPOAE-Wachstumsfunktionen im halblogarithmischen Plot: Schätzung der Hörschwelle; Extrapolation der Wachstumsfunktion mittels linearer Regressionsanalyse von den Medianen der Schalldruckwerte zu den vier Primärtonpegeln L_2 . Dargestellt sind die Regressionsgeraden für die Vormessung (links) und für die Nachmessung (rechts) mit Schätzung der DPOAE-Hörschwelle L_{EDPT} aus dem Schnittpunkt der Geraden und der x-Achse bei $p = 0 \mu Pa$. Die von Boege und Janssen (2002) definierten Gütekriterien für die Anpassung der Regressionsgeraden zur Bestimmung der DPOAE-Hörschwellen wurden bei jedem einzelnen Probanden angewendet (ausgenommen der Schätzfehler der Schwellenbestimmung)

4.2.4 Statistische Testverfahren

4.2.4.1 Signifikante Unterschiede zwischen Vor- und Nachmessung auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite

Wir führten eine statistische Analyse der DPOAE-Pegelwertunterschiede zwischen Vor- und Nachmessung am ipsilateralen und kontralateralen Ohr durch und bedienten uns dabei des Wilcoxon-Tests (siehe Material und Methoden).

Tabelle R4 listet die signifikanten Ergebnisse bei einem üblichen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ für die oberen drei Reizpegelinstellungen auf. Es zeigten sich in vier Frequenzen signifikante Unterschiede zwischen prä- und postexpositioneller Messung der DPOAE. Diese lagen zum einen im hochfrequenten Bereich bei $f = 6000$ Hz (fis5) und $f = 4000$ Hz (c5). Beide Frequenzen wiesen statistisch signifikante Ergebnisse in allen drei Reizpegelinstellungen ($L_2 = 60/50/40$ dB) auf. Außerdem traten signifikante Unterschiede in den mittleren Frequenzen auf in $f = 1000$ Hz bei $L_2 = 60$ dB SPL und in $f = 1500$ Hz bei $L_2 = 60$ dB und 40 dB SPL.

		f (Hz)	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000
Signifikanz ipsilateral	L_2	60	—	▪	▪	—	—	▪	▪
		50	—	—	—	—	—	▪	▪
		40	—	—	▪	—	—	▪	▪
Signifikanz kontralateral	L_2	60	—	—	—	—	—	—	—
		50	▪	—	—	—	—	—	—
		40	—	—	▪	—	—	—	—

Tabelle R4: Angabe von signifikanten DPOAE-Pegelunterschieden zwischen Vor- und Nachmessung in den drei oberen Reizpegelinstellungen im Frequenzbereich $f = 750$ Hz – 6000 Hz für die ipsilaterale und kontralaterale Seite

▪ signifikanter Unterschied ($p < 0,05$); — keine Signifikanz

Am kontralateralen Ohr stellte sich bei der höchsten ReizpegelEinstellung in allen drei Kategorien in keiner der betrachteten Frequenzen eine signifikante Änderung der DPOAE ein. In den unteren ReizpegelEinstellungen ($L_2 = 50, 40$ dB SPL) fand sich in den Frequenzen $f = 1500$ Hz und 750 Hz im Vorher-Nachher-Vergleich eine signifikante Änderung hin zu kleineren OAE-Werten. Signifikante Ergebnisse zogen sich aber nicht wie am exponierten Ohr durch mehrere ReizpegelEinstellungen, sondern traten nur vereinzelt in einer PegelEinstellung auf.

4.2.4.2 Signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegeländerungen zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite

In Abbildung R2 sind signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegeländerungen nach VEMP-Exposition zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite aufgeführt. Nur für $f = 6000$ Hz bei $L_2 = 60$ dB und 30 dB SPL wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Für alle anderen Frequenzen und Einstellungen waren die Differenzwerte zwischen beiden Seiten nicht signifikant unterschiedlich.

4.3 Ergebnisse der Tonaudiometrie nach Exposition

4.3.1 Änderungen der Hörschwellen nach Lärmexposition

Im Folgenden werden durch Vorzeichenumkehrung die jeweiligen Schwellenanstiege analog zu den Amplitudenverlusten der otoakustischen Emissionen in negativen Werten ausgedrückt. Tabelle R5 fasst die Ergebnisse der Schwellenveränderungen nach VEMP-Exposition zusammen.

In der Knochenleitung auf der ipsilateralen Seite zeigten sich im Median in allen Frequenzbereichen keine Schwellenänderungen. Auf der Gegenseite lagen die Mediane in allen Frequenzen ebenfalls bei 0 dB, was gegen eine Schwellenänderung spricht.

Der Interquartilenabstand war in den meisten Frequenzen auf beiden Seiten 0 dB, nur in den mittleren Frequenzen zwischen 1500 - 3000 dB traten höhere Werte bis zu $5,25$ dB auf.

Sieht man sich die Schwellenänderungen der einzelnen Probanden an, ergaben sich bei über der Hälfte der Probanden keine Differenzen bei Vor- und Nachmessung in der

Knochenleitung, häufig gab es in den jeweiligen Frequenzen einige wenige Ausreißer (bis zu 5) mit hohen Änderungen meist zu besseren Schwellenwerten

In der Luftleitung zeigten sich auf beiden Seiten im Median in den meisten Frequenzen leicht positive Differenzwerte von 0,5-1,5 dB und damit scheinbare Verbesserungen der Hörschwellen. Der Interquartilenabstand war vor allem in den Extremfrequenzen $f > 4000$ Hz und $f = 125$ Hz mit bis zu 10 dB sehr hoch, im mittleren Frequenzbereich ähnelte er dem in der Knochenleitung.

4.3.2 Statistisches Verfahren

Es wurden die Vor- und Nachmessungen der Tonaudiometrie auf signifikante Unterschiede hin überprüft (Tabelle R5).

Bei der Luftleitung ergaben sich für die Frequenzen $f = 125$ Hz, 250 Hz, 750 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz und 4000 Hz ein signifikanter Abfall der Amplituden auf beiden Seiten und damit eine scheinbare Verbesserung der Hörschwellen.

Bei der Knochenleitung wies nur die Frequenz $f = 1500$ Hz an exponiertem Ohr auf eine signifikante Änderung im Sinne besserer Werte hin.

Der Tonaudiogrammvergleich lieferte somit keinen Hinweis auf einen klinisch relevanten Hörverlust durch die Reizexposition.

f(Hz)		125	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000	10000
KL ipsilateral	25. Perzentile		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Median		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	75. Perzentile		0	0	0	0	3,25	2,25	2,25	0	0		
	Signifikanz		—	—	—	—	▪	—	—	—	—		
KL kontralateral	25. Perzentile		0	0	0	0	-0,25	-3	-1,25	0	0		
	Median		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	75. Perzentile		0	0	0	0	0	2,25	2	2	0		
	Signifikanz		—	—	—	—	—	—	—	—	—		
f(Hz)		125	250	500	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000	8000	10000
LL ipsilateral	25. Perzentile	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	-1,25	0	-1	-3	-2,25
	Median	1	1,5	1	1	-0,5	1	1	0	1	0	0	0
	75. Perzentile	5	3,25	1,25	3	2	3	2,25	3	3,5	3	2,25	3
	Signifikanz	▪	▪	—	▪	—	▪	—	—	▪	—	—	—
LL kontralateral	25. Perzentile	-2	0	0	0	0	-0,25	-0,25	-1	-0,25	-1,25	-6	-4
	Median	1	1	1	1	1	0	1	0,5	1,5	1	1	0
	75. Perzentile	4	3	1,25	2	2	2,25	2	2,25	3	2,25	4	3
	Signifikanz	—	▪	—	▪	▪	—	▪	—	—	—	—	—

Tabelle R5: Auflistung der Mediane der тонаudiometrischen Schwellenänderungen aller Probanden nach der VEMP-Messung (in dB nHL) und Angabe der zugehörigen 25. und 75. Perzentile; (Schwellenanstiege und damit Hörverluste werden in negativen Werten ausgedrückt); Angabe von signifikanten Unterschieden der Hörschwellen zwischen Vormessung und Nachmessung, KL: Knochenleitung; LL: Luftleitung; ▪ signifikanter Unterschied ($p < 0,05$); — keine Signifikanz

4.4 Vergleich des subjektiven Empfindens nach Lärmexposition mit dem Messergebnis

In 8 von 30 Fällen gaben Probanden ein geringes Vertäubungsgefühl („VG“) nach Durchführung der VEMP-Messung an. Drei aus dieser Gruppe empfanden ein leichtes Druckgefühl („Druck“), ein Proband berichtete von einem leisen Rauschen („Rauschen“) und eine weitere Person erwähnte zusätzlich leichte Ohrenscherzen („Ohrschmerz“) am Abend des Messtages, die sich am nächsten Tag nicht mehr zeigten. Das Vertäubungsgefühl der

betroffenen Probanden währte nur kurzzeitig und verschwand noch im Laufe der Nachmessungen von DPOAE und Tonaudiometrie.

Alle anderen Teilnehmer der Studie verneinten die Frage nach einem Vertäubungsgefühl, Druckgefühl oder Tinnitus.

In Tabelle R6 werden die zugehörigen Pegel- bzw. Amplitudenänderungen aus den DPOAE- (mit $L_2 = 40$ dB SPL) und Tonaudiometriemessungen (Luftleitung und Knochenleitung) vor und nach der Stimulusexposition abgebildet und der Median aus den 8 Probanden mit Vertäubungsgefühl ermittelt.

Betrachtet man die hohen Frequenzen $f = 4000$ Hz und 6000 Hz, so ergaben sich bei Pat 7 und Pat 10 keine oder nur geringe DPOAE-Pegelverluste, dagegen zeigten sich für die fünf anderen auswertbaren Probanden Pegelabnahmen von 2,0-3,0 dB. Verglichen mit der Gesamtgruppe wiesen die beiden Frequenzen im Median einen um 0,5-0,8 dB höheren Pegelunterschied auf. In den beiden anderen aufgeführten Frequenzen $f = 1000$ Hz und $f = 1500$ Hz erhielt man ähnliche Medianwerte wie sie in der Gesamtauswertung errechnet wurden. Die Pegelabnahmen der Einzelwerte bewegten sich bis auf eine Ausnahme (Pat 25) bei unter 2 dB.

Die Ergebnisse der Tonaudiometrie bestätigten, dass auf klinischer Ebene bei Betrachten der Mediane keine Hörverluste in den hohen Frequenzen eintraten. Das Ergebnis der OAE-Messungen mit leichten Pegelabnahmen ließ sich in der Tonaudiometrie nicht wiederfinden. Vereinzelt traten Ausreißer auf, die sich aber vor allem im positiven Bereich befanden.

Proband Pat		7	10	12	15	17	20	21	25	Median
subjektives Empfinden		VG	VG	VG Rauschen	VG, Ohrenschmerz	VG	VG	VG, Druck	VG, Druck	
DPOAE (dB)	Diff 6 kHz	-0,3	k.A.	-2	-3,2	-3,1	k.A.	k.A.	-2	-2
	Diff 4 kHz	-0,9	1,2	-1,8	-2,8	-2,4	-2,3	k.A.	-2,4	-2,3
	Diff 1,5 kHz	-0,4	-0,6	-1,1	-0,4	-1,3	0,1	-1,6	-0,3	-0,5
	Diff 1,0 kHz	1,5	-0,4	3,7	-0,3	0	-0,3	-1,7	-2,3	-0,3
Tonaudio (dB) KL/LL	Diff 6 kHz	0/1	0/0	0/0	0/3	0/0	0/0	0/6	0/-8	0/2
	Diff 4 kHz	1/6	-2/1	0/3	0/19	0/0	2/-1	-1/-1	0/0	0/2
	Diff 1,5 kHz	12/4	0/-1	0/6	0/3	12/5	2/-1	3/1	3/-2	2,5/2
	Diff 1 kHz	0/2	0/2	0/-3	4/-3	0/4	0/0	7/2	0/-3	0/1

Tabelle R6: Angabe des subjektiven Empfindens nach VEMP-Messung und der zugehörigen Pegel- bzw. Amplitudenänderungen aus den DPOAE- und Tonaudiometrie-Messungen in ausgewählten Frequenzen; OAE-Werte bei $L_2 = 40$ dB SPL; VG: Vertäubungsgefühl, LL: Luftleitung, KL: Knochenleitung; k.A.: kein Messwert vorhanden

4.5 Seitendifferenz in den Pegeländerungen und Einfluss des Geschlechts auf die DPOAE-Änderung

Wir gingen der Frage nach, ob es zwischen rechtem und linkem Ohr Unterschiede in den Intensitätsverlusten der DPOAE gibt und verwendeten daher den Mann-Whitney-Test um Seitendifferenzen auf Signifikanz zu prüfen.

Dabei zeigte sich bei keiner der untersuchten Frequenzen ein signifikanter Unterschied in den Pegeländerungen zwischen den beiden beschallten Seiten.

Ein Einfluss des Geschlechts auf den OAE-Verlauf konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.

4.6 DPOAE-Pegeländerungen über 24h nach Lärmexposition

4.6.1 Gesamt-Verlaufskurven der Probandengruppe für die ipsilaterale und kontralaterale Seite

Im Folgenden betrachteten wir die Gesamtverlaufskurven mit den drei Messungen (Vormessung, Nachmessung, 24 h-Messung) für alle Frequenzen bei $L_2 = 40$ dB SPL (siehe Abbildung R5). Es wurden nur die DPOAE-Ergebnisse von Probanden verwendet, bei denen die drei Messwerte bestimmbar waren. Anschließend wurde zu jeder Messung der Median errechnet. Die Gegenseite diente als Kontrollgruppe, da sie nicht der hohen Reizexposition ausgesetzt war.

Die Abweichungen der Anfangspegel zwischen ipsilateraler und kontralateraler Seite lagen bei maximal 3 dB. Bei Betrachtung der einzelnen Frequenzen wurden die jeweils höheren Vormessungswerte von beiden Seiten gleich häufig erbracht.

Die Verläufe auf der kontralateralen Seite wiesen DPOAE-Abweichungen von bis zu 2 dB vom Vormessungswert auf (siehe $f = 500$ Hz). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Wagner et al. (2008), die bei Mehrfachmessungen mit jeweils Neupositionierung der Sonde das 95%-Konfidenzintervall für verschiedene Frequenzen und $L_2 = 40$ dB SPL bei $\pm 1,75$ bis $\pm 3,71$ dB setzen.

Bei Vergleich der ipsilateralen und kontralateralen Seite zeigten sich in den meisten Frequenzen ähnliche Verläufe: In den hohen Frequenzen ($f = 4000$ Hz und 6000 Hz) kam es auf dem exponierten Ohr zu einem leichten Einbruch der Emissionspegel von 1,5 bzw. 1,0

dB. Der 24 h-Messwert erreichte dagegen wieder das Ausgangsniveau. Die Abweichungen gegenüber der Vormessung unterlagen der normalen Variabilität (siehe oben) und fanden sich auch am kontralateralen Ohr wieder.

In den Frequenzen $f = 1500$ Hz, 2000 Hz und 3000 Hz schwankten die Folgemesswerte um den Vormessungswert geringfügig um ca. 0,5 dB auf beiden Seiten.

Für $f = 1000$ Hz ergab sich auf der ipsilateralen Seite ein Pegelabfall von etwa 1,5 dB in der Nachmessung im Gegensatz zu $<0,5$ dB auf der Gegenseite.

Im unteren Frequenzbereich ($f = 500$ Hz und 750 Hz) fanden sich etwas höhere Schwankungen von bis zu 2 dB auf dem kontralateralen Ohr, bedingt durch niedrige Fallzahlen und schwierigere Messbedingungen durch den stärkeren Störgeräuschpegel im tiefen Frequenzbereich. Die ipsilaterale Seite wies dennoch nur geringe Pegeländerungen von ca. 0,5 dB auf. In der 24 h-Messung ließ sich in keiner der gemessenen Frequenzen auf der exponierten Seite ein stärkeres Abweichen der DPOAE-Pegel um mehr als 1,0 dB gegenüber dem Vormessungswert beobachten.

4.6.2 Einzel-Verlaufskurven der Probandengruppe bei gleichen Messbedingungen

Die Verlaufsdarstellung im Einzelnen gibt Aufschluss, wie unterschiedlich stark die Ausprägung des OAE-Verlaufs der Gesamtverlaufskurven sich in den Einzelverläufen wiederfindet. Es ermöglicht uns zum einen, individuelle Verläufe zu beschreiben und einzuordnen, Fälle mit gleichartigen Verläufen in Gruppen zusammenzuschließen und den prozentualen Anteil an der Gesamtgruppe anzugeben.

In der Abbildung R6 werden Einzelverlaufsdarstellungen des ipsilateralen und kontralateralen Ohres für die Frequenzen $f = 4000$ Hz und 6000 Hz bei $L_2 = 40$ dB SPL gegenübergestellt.

Die Darstellungen zeigen die große Bandbreite an Ausgangspegeln der einzelnen Probanden in der Vormessung beispielsweise von -18 dB bis +10 dB SPL bei $f = 4000$ Hz.

Die Verläufe der Einzelkurven sind verschieden, sie lassen sich aber sinngemäß in vier Gruppen einordnen. Die Einteilung erfolgte nach den von Wagner et al. (2008) für jede Frequenz und PegelEinstellung bestimmten Konfidenzintervallen der DPOAE (siehe Material und Methoden). Lagen die Pegel der Nachmessung und 24 h-Messung innerhalb oder

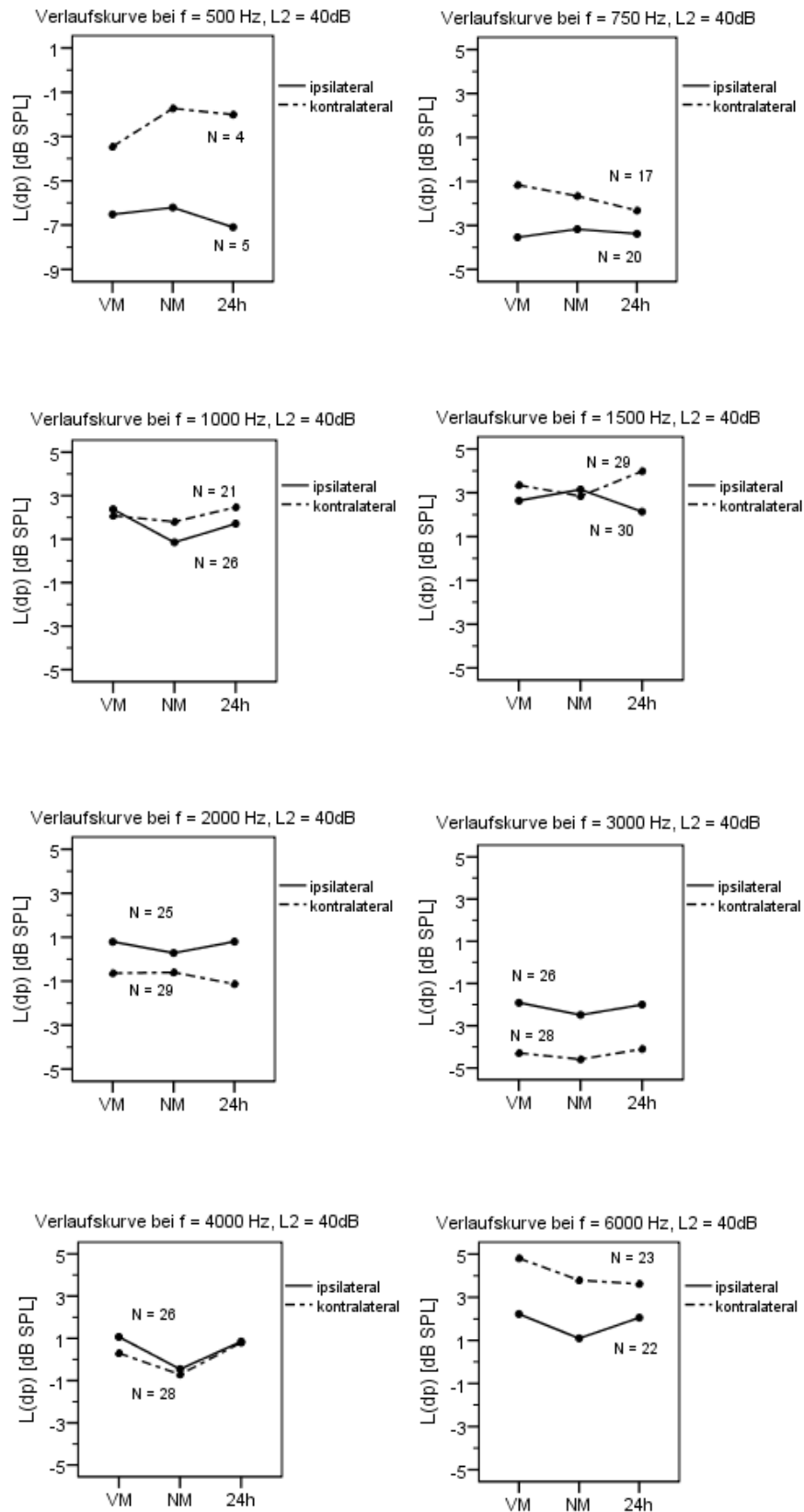


Abbildung R5: Darstellung des Verlaufs der Mediane der DPOAE-Emissionspegel der Vormessung (VM), Nachmessung (NM) und 24 h-Messung (24 h) mit Vergleich des ipsilateralen Ohres (durchgezogene Linie) mit dem kontralateralen Ohr (gestrichelte Linie); $L_2 = 40 \text{ dB SPL}$

oberhalb des frequenzspezifischen Konfidenzintervalls, wurde die betreffende Einzelkurve in grauer Farbe dargestellt. Lagen beide Pegel unterhalb des Intervalls, also war ein signifikanter Abfall der DPOAE in den Folgemessungen zu beobachten, wurde die Kurve in roter Farbe markiert. Ein Abfall unterhalb des tiefen Grenzwertes allein in der Nachmessung wurde grün gekennzeichnet, ein Emissionseinbruch in der 24 h-Messung ohne OAE-Verlust in der Nachmessung dagegen mit blauer Farbe.

Die maximalen OAE-Verluste der Einzelverläufe beliefen sich auf ca. 8,5 dB bei $f = 750$ Hz kontralateral in der Nachmessung und bei $f = 6000$ Hz ipsilateral in der 24 h-Messung. Der durchschnittliche Pegelabfall aller farbig (rot, grün, blau) markierten Verlaufskurven betrug bei $f = 4000$ Hz ipsilateral 3,6 dB.

Der DPOAE-Verlauf war unabhängig vom Ausgangspegelniveau, d.h. die farbig markierten Einzelkurven waren über die gesamte Bandbreite an Ausgangspegeln gleichmäßig verteilt.

Die Tabelle R7 stellt die Ergebnisse der Gruppeneinteilung für alle betrachteten Frequenzen bei $L_2 = 40$ dB SPL zusammen.

Bei $f = 4000$ Hz ipsilateral zeigte sich in der Hälfte der Fälle eine Abnahme des DPOAE-Pegels entweder in der Nachmessung, 24 h-Messung oder in beiden Messungen. Häufig trat ein „grüner“ Verlauf ein mit einem DPOAE-Abfall allein in der Nachmessung.

Bei $f = 6000$ Hz ipsilateral ergab sich in etwa einem Viertel der Fälle ein „blauer“ Verlauf mit einem DPOAE-Verlust erst in der 24 h-Messung.

Die kontralaterale Seite unterschied sich nur bei $f = 4000$ Hz von der exponierten Seite mit einem geringeren Prozentsatz an DPOAE-Abnahmen. In allen anderen Frequenzen glichen sich die Ergebnisse der Einzelkurvenverläufe auf beiden Seiten. Dabei zeigten sich stets bei knapp einem Viertel der Fälle eine Verschlechterung der DPOAE.

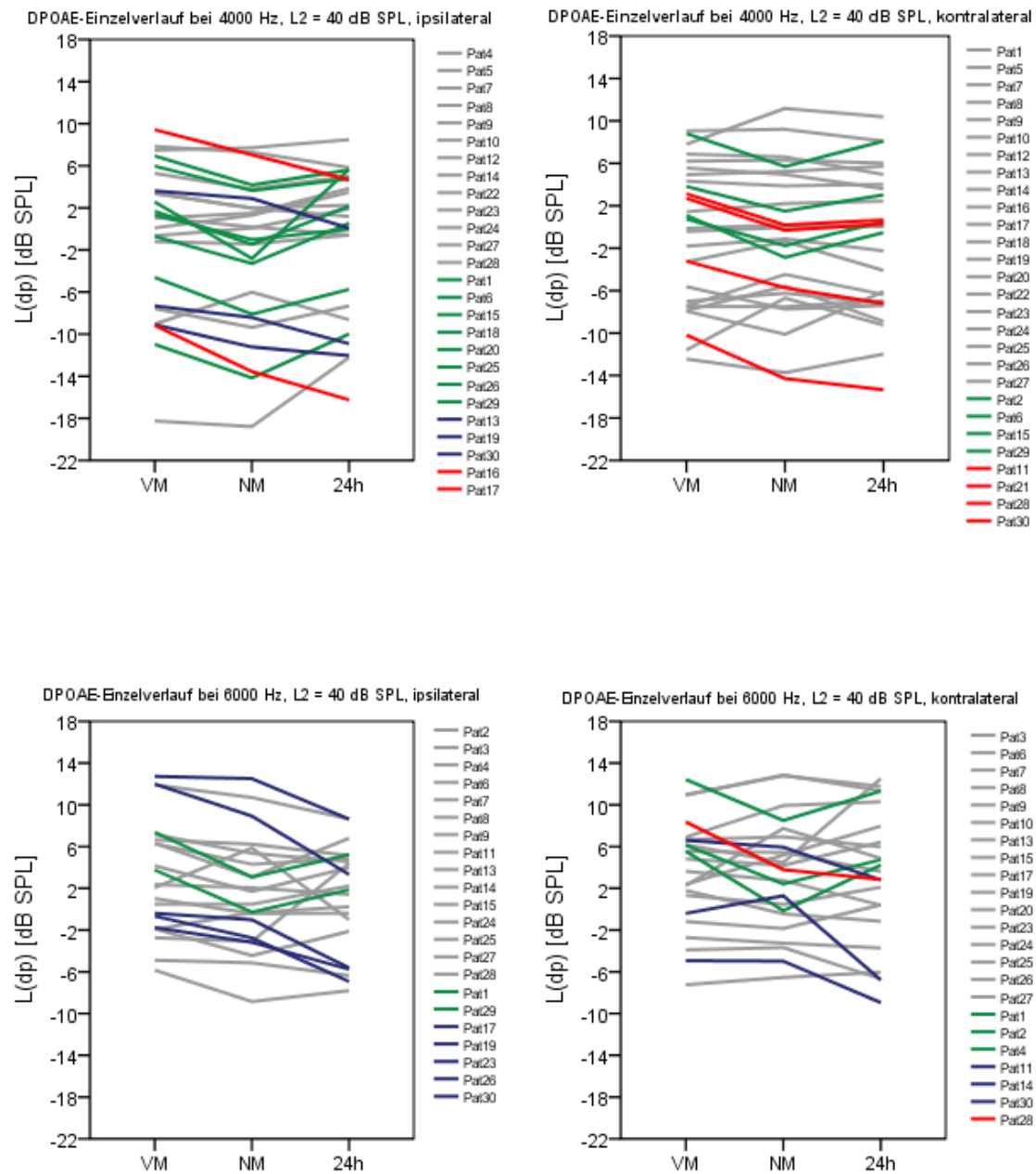


Abbildung R6: Darstellung der Verläufe der DPOAE-Pegel in der Vor-, Nach- und 24 h-Messung zu jedem einzelnen, messbaren Probanden für $f = 4000$ Hz und 6000 Hz; linke Seite: ipsilaterales, exponiertes Ohr; rechte Seite: kontralaterales Ohr; $L_2 = 40$ dB SPL

Farberklärung:

grau: kein DPOAE-Abfall zwischen Vor- und Nachmessung; **grün:** DPOAE-Abfall in der Nachmessung ohne bleibendem Pegelverlust in der 24 h-Messung; **blau:** kein DPOAE-Abfall in der Nachmessung, aber Pegelverlust gegenüber der Vormessung in der 24h-Messung; **rot:** DPOAE-Abfall mit bleibendem Pegelverlust gegenüber der Vormessung in der 24h-Messung. (Einteilung nach Wagner et al. (2008))

DPOAE-Veränderung:		keine Verschlechterung	Verschlechterung			
Frequenz (Hz)	N		grün	blau	rot	gesamt
6000	22 (23)	68% (70%)	9% (13%)	23% (13%)	0% (4%)	32% (30%)
4000	26 (28)	49% (72%)	31% (14%)	12% (0%)	8% (14%)	51% (28%)
3000	26 (28)	70% (81%)	15% (11%)	15% (4%)	0% (4%)	30% (19%)
2000	25 (29)	76% (90%)	12% (3%)	4% (0%)	8% (7%)	24% (10%)
1500	30 (29)	79% (76%)	7% (14%)	7% (3%)	7% (7%)	21% (24%)
1000	26 (21)	77% (75%)	19% (5%)	0% (10%)	4% (10%)	23% (25%)
750	20 (17)	75% (76%)	0% (0%)	20% (12%)	5% (12%)	25% (24%)
500	5 (4)	80% (75%)	20% (0%)	0% (25%)	0% (0%)	20% (25%)

Tabelle R7: Angabe der Häufigkeiten (in Prozent) von DPOAE-Veränderungen in der Nachmessung und 24 h-Messung gegenüber der Vormessung für die ipsilaterale und kontralaterale (Prozentwerte in Klammern) Seite; $L_2 = 40$ dB SPL; N: Anzahl der Probanden; (Farberklärungen siehe Abbildung R6)

4.6.3 Fallbeispiel eines Probanden mit abnehmenden DPOAE-Pegeln bei unterschiedlichen Messbedingungen

Betrachtet man die Einzelverläufe in Abbildung R6, fanden sich bei manchen Probanden in mehreren Frequenzen farbig (rot, grün, blau) markierte Einzelverläufe, die jeweils für einen größeren DPOAE-Abfall in den betreffenden Frequenzen sprechen. In den Abbildungen R7-9 werden die Ergebnisse einer dieser auffälligen Probanden (Pat17) näher beleuchtet.

Zum einen sollten die Kurven aller Frequenzen bei gleichbleibendem Reizpegel ($L_2 = 40$ dB SPL) ipsilateral und kontralateral auf ähnliche Verläufe hin untersucht werden (Abbildung R7). Zum anderen wurden die Reizpegel variiert und Einzelverläufe für die ipsilaterale Seite allein in der Frequenz $f = 4000$ Hz miteinander verglichen (Abbildung R8). Abbildung R9 zeigt schließlich die Wachstumsfunktionen für alle drei Messungen in der Frequenz $f = 4000$ Hz auf der exponierten Seite.

Die Abbildungen sprechen für eine deutliche DPOAE-Abnahme auf der ipsilateralen Seite, die beinahe alle Frequenzen betrifft und sich in der 24 h-Messung am ausgeprägtesten zeigte. Der Vergleich mit der Gegenseite erlaubt den Rückschluss, dass die Pegeländerungen eine Folge der VEMP-Exposition waren. Bei unterschiedlichen Reizpegelinstellungen ergaben sich für die niedrigen Lautstärken höhere DPOAE-Abnahmen. In Zusammenschau mit der

Darstellung der Wachstumsfunktionen deuten die Ergebnisse des Probanden Pat17 auf eine signifikante Minderung der DPOAE in der 24 h-Messung hin mit einem Trend zu einer leichten Funktionseinschränkung des cochleären Verstärker-Apparates, erkennbar an der geringfügigen Verteilerung der Wachstumsfunktionen in den Folgemessungen. Die Steigungen im Bereich $L_2 = 40\text{-}60\text{ dB SPL}$ in der Nachmessung ($s_{NM} = 0,3\text{ dB/dB}$) und 24 h-Messung ($s_{24h} = 0,4\text{ dB/dB}$) waren gegenüber der Vormessung ($s_{VM} = 0,2\text{ dB/dB}$) nur geringfügig erhöht. Die Ergebnisse der Tonaudiometrie (siehe Tabelle R6) schließen eine klinisch relevante Hörminderung aus.

Das Fallbeispiel verdeutlicht die individuell unterschiedliche Vulnerabilität des Innenohres auf die akustische Reizexposition. Die Mehrzahl der Probanden reagierte nicht oder nur in geringem Maße in einigen wenigen Frequenzen mit OAE-Einbrüchen, bei einigen Probanden wie bei Pat17 zeigten sich in mehreren Frequenzbereichen mittelstarke OAE-Pegelsenkungen nach der VEMP-Exposition.

4.6.4 Statistische Testverfahren

4.6.4.1 Signifikante Unterschiede zwischen Vor- und 24 h-Messung auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite

Wir führten eine statistische Analyse der DPOAE-Pegelwertunterschiede zwischen Vormessung und 24 h-Messung am ipsilateralen und kontralateralen Ohr durch.

Tabelle R8 listet die signifikanten Ergebnisse bei einem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ für die oberen drei Reizpegelinstellungen auf.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Messungen zeigte sich in den Frequenzen $f = 1000\text{ Hz}$, 1500 Hz und 6000 Hz in ein bis zwei Reizpegelinstellungen. Analog zu den Ergebnissen des statistischen Testverfahrens im Vorher-Nachher-Vergleich wurde auch hier der Hochtonbereich (f_{5}) und der Bereich von $f = 1000\text{-}1500\text{ Hz}$ beeinträchtigt. Die anderen Frequenzbereiche waren nicht betroffen.

Auf der kontralateralen Seite kam es in keiner Frequenz und Pegelinstellung zu einem signifikanten Unterschied zwischen Vormessung und 24 h-Messung. Analog zu den Ergebnissen im Vorher-Nachher-Vergleich blieben die Emissionspegel auf dem nicht exponierten Ohr auch nach 24 h statistisch gleich.

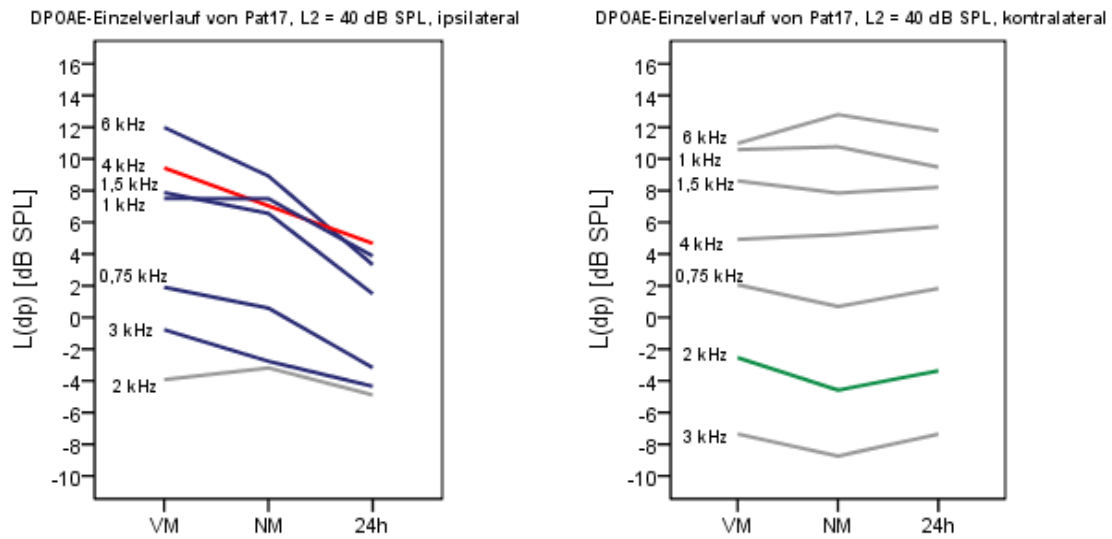


Abbildung R7: Darstellung der Verläufe der DPOAE-Pegel in der Vor-, Nach- und 24 h-Messung bei dem Probanden Pat17 für alle messbaren Frequenzen; Links: ipsilaterales, exponiertes Ohr; Rechts: kontralaterales Ohr, $L_2 = 40$ dB SPL

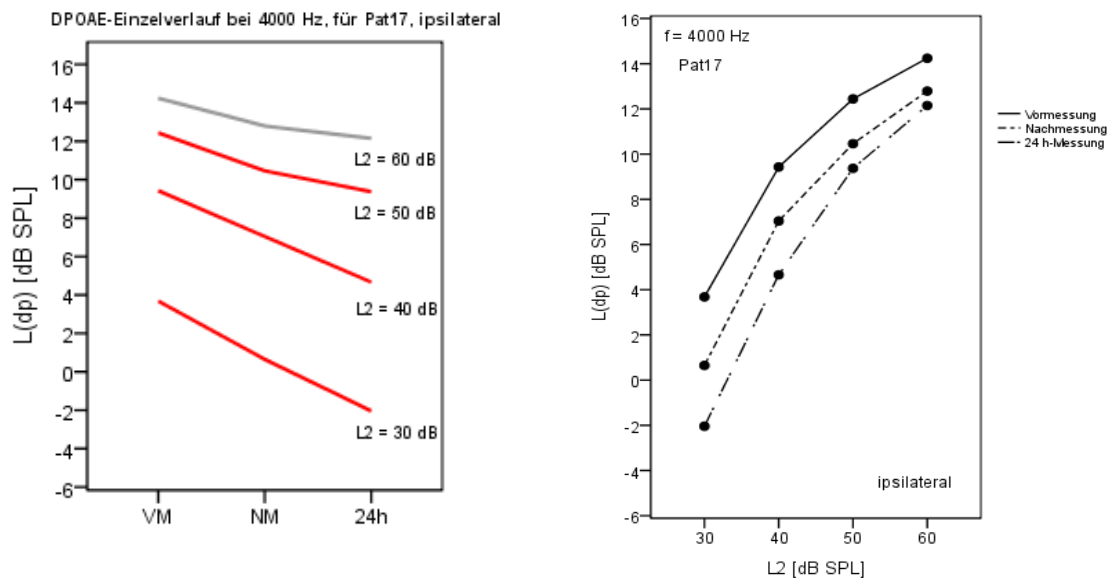


Abbildung R8 (links): Darstellung der Verläufe der DPOAE-Pegel in der Vor-, Nach- und 24 h-Messung bei dem Probanden Pat17 für $f = 4000$ Hz in den vier verschiedenen Reizpegel-einstellungen; ipsilaterales Ohr.

Abbildung R9 (rechts): DPOAE-Wachstumsfunktionen für die Vor-, Nach- und 24 h-Messung bei dem Probanden Pat17 für $f = 4000$ Hz; ipsilaterales Ohr

4.6.4.2 Signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegeländerungen zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite

Die Tabelle R9 zeigt bis auf $f = 1500$ Hz bei $L_2 = 60$ dB SPL keine signifikanten Unterschiede in den DPOAE-Pegeländerungen 24 h nach VEMP-Exposition zwischen der ipsilateralen und kontralateralen Seite.

	f (Hz)	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000
Signifikanz ipsilateral	60	—	—	▪	—	—	—	—
	50	—	▪	▪	—	—	—	▪
	40	—	—	—	—	—	—	▪
Signifikanz kontralateral	60	—	—	—	—	—	—	—
	50	—	—	—	—	—	—	—
	40	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle R8: Angabe von signifikanten DPOAE-Pegelunterschieden zwischen Vor- und 24 h-Messung in den drei oberen Reizpegelinstellungen im Frequenzbereich $f = 750$ Hz – 6000 Hz für die ipsilaterale und kontralaterale Seite;
 ▪ signifikanter Unterschied ($p < 0,05$); — keine Signifikanz

	f (Hz)	750	1000	1500	2000	3000	4000	6000
Signifikanz ipsilateral	60	—	—	▪	—	—	—	—
	50	—	—	—	—	—	—	—
	40	—	—	—	—	—	—	—
	30	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle R9: Statistische Untersuchung auf Signifikanz von Unterschieden in den Pegeländerungen der 24 h-Messung bezogen auf die Vormessung zwischen ipsi- und kontralateraler Seite zu den Frequenzen $f = 750$ -6000 Hz, auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$; ▪ signifikant; - nicht signifikant

5 Diskussion

Mit der Messung von VEMP im Klinikalltag wird das Gehör der Patienten Impulslärm in Form von Klick- und Tonreizen ausgesetzt. Um konstante und qualitativ gute, interpretierbare Kurvenverläufe zu erhalten, sind bei Tonreizen Spitzenpegel von mindestens 95 dB nHL (entsprechend 125 dB SPL) notwendig (Murofushi, Matsuzaki et al. 1999; Cheng and Murofushi 2001a; 2001b; Wang and Young 2003; 2004). Für Klickreize werden sogar Reizintensitäten von bis zu 145 dB SPL eingesetzt. Der Patient erhält bei der cervicalen VEMP-Diagnostik zwischen 100 und 200 akustische Stimuli in Folge, die neben dem gewünschten Auslösen des Reflexes am Sacculus des Gleichgewichtsorgans auch das Hörorgan erreichen und beanspruchen. Impulslärm mit Lautstärken in dieser Höhe kann zu Schäden am Innenohr führen und die Hörfunktion beeinträchtigen.

Selten wurde in der Literatur bisher auf die hohe Schalleinwirkung und die mögliche Gefährdung des Hörorgans durch die VEMP-Messung hingewiesen. Welgampola und Colebatch (2005) erachten Klicks von einer Lautstärke von 145 dB SPL als an der Grenze zu dem, was als sicher betrachtet werden darf und erwähnen weiterhin die generell gute Toleranz der Probanden und Patienten auf die Schallexposition. Tinnitus in der Anamnese sei eine relative Kontraindikation für die VEMP-Testung mit Klick- und „tone burst“-Stimuli. Deriu et al. (2005) merkt als einer der wenigen an, dass bei den hohen Intensitäten zur Sacculusreizung die Dauer des Stimulus kurz sein sollte, um Cochleaschäden zu vermeiden.

In unserer Studie sollte auf die bis dahin ungeklärte Frage nach dem Risiko von Hörschäden eingegangen werden. Mit Hilfe der Tonaudiometrie und DPOAE-Messungen konnten wir die Auswirkungen des im Rahmen der VEMP-Diagnostik eingesetzten Impulslärms auf das Innenohr untersuchen und darstellen.

Bei einem Vergleich mit anderen bekannten Formen von Lärm, ergibt sich für den VEMP-Tonreiz eine Sonderstellung. Nach der Arbeit von Starck, Toppila et al. (2000) handelt es sich um Impulslärm, der generell zu stärkeren Hörschäden als Dauerlärm führt. Das belegen zahlreiche Studien aus Industrie und Militär, die beide Lärmformen bei gleicher absoluter akustischer Energie auf ihre hörschädigende Wirkung überprüft haben (Hamernik and R.W. 1972; Pekkarinen 1995; Hamernik and Ahroon 1998; Irle, Hesse et al. 1998; Wang, Jiang et al. 1998; Hu, Henderson et al. 2006). Der in unserem Fall eingesetzte Spitzenschalldruckpegel von 133 dB SPL ist deutlich niedriger als es bei einem Knalltrauma beispielsweise durch Gewehrschüsse oder Hammerschläge, der Fall sein würde. Hierbei treten

Spitzenschalldruckpegel von 150-160 dB SPL auf, was einer bis zu 1000fach höheren Schallenergie entspricht.

Mit einer Impulsschalldauer von 10 ms ist der in dieser Studie verwendete Tonreiz zeitlich erheblich länger als das bei Rüedi und Furrer (1947) definierte Impulsschallereignis bei einem Knalltrauma ($<1,5$ ms). Je länger der Impulslärm auf das Gehör einwirkt, desto mehr Schaden kann er verursachen. Essentiell ist dabei die Anstiegszeit, also die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Schalldrucks. Der durch den raschen Druckanstieg auftretende schockwellenartige Energiebetrag passiert das Mittelohr ohne Abschwächung und gelangt in die flüssigkeitsgefüllte Cochlea, in der ab etwa 125 dB SPL neben biochemischem auch mechanischer Schaden entsteht (Clifford and Rogers 2009). Anders als bei Impulslärm durch Schusswaffen (Anstiegszeit < 4 μ s) zeigen sich beim VEMP-Tonreiz eine wesentlich längere und damit ungefährlichere Anstiegszeit von ca. 4 ms. Wegen der relativ langen Latenzzeit von etwa 10 ms (Strutz and Mann 2001) ist der Stapediusreflex dennoch als Schutzmechanismus ungeeignet und damit für die weitere Diskussion unbedeutend.

In der europäischen Richtlinie 2003/10 wird ein Grenzwert für den Spitzenschalldruckpegel bei Impulslärm von 140 dB SPL festgelegt, der als Minimalanforderung für den Schutz von Arbeitnehmern an Arbeitsplätzen mit Industrielärm angesehen werden kann (Buck, Hamery et al. 2010). Keine Berücksichtigung findet das bei verschiedenen Impulsschallereignissen unterschiedlich zusammengesetzte Frequenzspektrum (Brinkmann 2000). Das ist deshalb von Bedeutung, da Impulslärm mit vor allem niedrigen Frequenzanteilen unter 1000 Hz weniger hörschädigend ist als hochfrequenter Impulslärm. Price (1983; 1986) verglich in einem Tierexperiment Impulslärm eines Gewehrs (überwiegend hohe Frequenzen) mit dem einer Haubitze (tieffrequenter Impulslärm). Mittels Regressionsanalyse ausgehend von den Hörschwellenverschiebungen zu unterschiedlichen Expositionsspitzenpegeln konnte er die Reizintensität abschätzen, bei der es noch nicht zu einem Hörverlust kommt. Ein Hörverlust trat demnach für den höherfrequenten Impulslärm schon bei einem 9 dB niedrigerem Spitzendruck ein. Tieffrequenter Impulslärm wie auch der VEMP-Tonreiz mit der Frequenz $f = 500$ Hz in unserer Studie scheint somit weniger gefährlich für das Gehör zu sein als über den A-gewichteten Schalldruckpegel vorhergesagt wird (Patterson and Hamernik 1993).

Trotz der Unterschiede im Spitzenschalldruckpegel, in der Impulsdauer, Anstiegszeit und im Frequenzspektrum kann man den VEMP-Tonreiz am ehesten mit Impulslärm aus einer Schusswaffe vergleichen. Es gibt einige Studien, die sich mit lärminduzierten Hörverlust nach dem Gebrauch von Schusswaffen beschäftigen (Coles, Garinther et al. 1968; Salmivalli 1979;

Johnson and Riffle 1982). Bapat (2007) berichtet z. B. von statistisch signifikantem TTS von 5 dB oder mehr bei fast allen Probanden (24 von 25) nach 10-minütigen Schießübungen mit einem 0.22-Kaliber-Gewehr mit Spitzenschalldruckpegeln von nur 110 dB SPL bei Tragen eines Gehörschutzes. Klinisch signifikante TTS von 10 dB oder mehr waren in allen Frequenzen der Audiometrie-Diagnostik zu beobachten und bei fast der Hälfte der Studienteilnehmer aufgetreten. In einer ähnlichen Studie von Konopka et al. (2001) ergaben sich dagegen keine signifikanten Veränderungen in der Audiometrie, obwohl die zehn Soldaten in 15 Runden mit einer Automatikschusswaffe Impulslärm mit Spitzen von 150-165 dB SPL ausgesetzt waren.

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse der Tonaudiometrie ergeben ein ähnliches Bild. Die Mediane der Schwellenänderungen in Knochen- und Luftleitung fielen gering aus und der Perzentilenabstand mit maximal 10 dB lag innerhalb der natürlichen Variabilität. In keiner der gemessenen Frequenzen zeigten sich in der Gesamtgruppe statistisch signifikante TTS hin zu schlechteren Hörschwellen. Das betraf auch den Frequenzbereich $\frac{1}{2}$ -Oktave oberhalb von $f = 500$ Hz, also bei $f = 750-1000$ Hz, in dem charakteristischerweise der maximale TTS bei schmalbandiger Lärmexposition liegt (McFadden and Plattsmier 1983; Melnick 1991; Reuter, Ordonez et al. 2007). Eine klinisch relevante Schädigung des Gehörs durch die Reizexposition in der cervicalen VEMP-Messung mit den hier angewendeten Reizparametern kann somit zumindest für Hörgesunde ausgeschlossen werden.

Unerwartet kam es zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Hörschwelle bei einigen Frequenzen in der Nachmessung. Da das Frequenzspektrum unspezifisch ist und es keine physiologischen Erklärungsmodelle gibt, gehen wir von einer Art Lerneffekt aus, d.h. die Probanden waren anscheinend bei der zweiten Messung auf die Frequenzen des Testtons eingestellt und hatten diesen bereits bei niedrigeren Reizpegeln erkannt. In der Literatur gibt es dazu aber keine relevanten Daten, die dies untermauern könnten.

Eine weitere Möglichkeit um akute cochleäre Funktionsstörungen aufzudecken liegt im Einsatz von DPOAE, die auch in dieser Studie zur Anwendung kamen. Mit Etablierung der DPOAE-Diagnostik als akzeptable Alternative zur Tonaudiometrie im Aufspüren von Hörverlusten beim Menschen (Gorga, Neely et al. 1997; Attias, Horovitz et al. 2001; Boege and Janssen 2002; Gorga, Neely et al. 2003), wurde auch erfolgreich mit dessen methodischem Einsatz in Studien über Impulslärm mit Schusswaffen begonnen.

Konopka (2001) kam sogar zu dem Schluss, dass otoakustische Emissionen sensitiver für frühe cochleäre Veränderungen nach Schießübungen sind als die Tonaudiometrie. Dies

stimmt überein mit zahlreichen anderen Studien, in denen nach Lärmeinwirkung zwar geringe OAE-Pegelabnahmen gemessen wurden, die audiometrisch bestimmten Hörschwellen aber noch weitgehend unverändert blieben (Engdahl, Woxen et al. 1996; Hamernik, Ahroon et al. 1996; Seixas, Goldman et al. 2005). LePage und Murray (1993) sahen die OAE als eine direktere Messung der äußeren Haarzell-Aktivität an: ein Haarzellverlust zeige sich daher eher in einem Emissionsverlust als in einem Hörverlust. Lärminduzierte Emissionsabnahmen ohne Hörverlust können also als erstes Zeichen einer cochleären Schädigung gedeutet werden (Attias and Bresloff 1996). Lapsley Miller (2006) spricht in seiner Arbeit auch von subklinischem lärminduzierten Hörverlust, der durch OAE-Veränderungen bestimmt werden kann.

In der vorliegenden Studie ergaben sich im Vergleich von Vor- und Nachmessung für die hohen Frequenzen $f = 4000$ und 6000 Hz im Median Pegelabnahmen in allen Reizpegelinstellungen von bis zu 3 dB. Emmerich et al. (2005) gibt in vergleichbaren tierexperimentellen Versuchen ähnliche Ergebnisse an, wenn auch mit deutlich höheren OAE-Abnahmen: Wache Meerschweinchen zeigten nach Impulslärm-Exposition (10 Impulse, Spitzenpegel 153 dB SPL) innerhalb eines Messzeitraumes von 2 Monaten die stärksten DPOAE-Abnahmen bzw. Messausfälle in den hohen Frequenzen $f \geq 3000$ Hz. Die Veränderungen im mittleren Frequenzbereich ($f = 1000$ - 3000 Hz) stimmen ebenfalls mit unseren Ergebnissen überein. So ergaben sich in unserer Studie nur leichte OAE-Verluste von maximal 1 dB, wobei die Frequenz $f = 2000$ Hz mit sehr konstanten DPOAE-Pegeln hiervon ausgeschlossen werden muss. Ein maximaler Emissionsabfall im Bereich von $f \leq 3000$ Hz, wie es Balatsouras (2005) schildert, konnte nicht gefunden werden.

Auch die bei Reuter et al. (2007) entdeckte DPOAE-Abnahme in einem breiten Frequenzbereich von 0,5-1,5 Oktaven oberhalb der Expositionsfrequenz bei schmalbandiger Lärmexposition kann nur vorsichtig bestätigt werden. Die im Median berechneten DPOAE-Verluste in dem betreffenden Frequenzbereich ($f = 750$ - 1500 Hz) sind nur von geringem Ausmaß und lassen sich auch im nicht-exponierten kontralateralen Ohr finden.

Den im hohen Frequenzbereich eintretenden DPOAE-Verlusten auf der exponierten Seite stehen dagegen vergleichsweise konstante DPOAE-Pegel auf der kontralateralen Seite gegenüber. Die Ergebnisse der beiden extremen Frequenzen $f = 500$ Hz und $f = 8000$ Hz konnten aufgrund der hier bestehenden sehr niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll interpretiert werden und wurden deshalb bei der Diskussion außen vor gelassen.

In Anbetracht der vorherigen Resultate konnte auch in dieser Arbeit die höhere Empfindlichkeit der DPOAE gegenüber der Tonaudiometrie bei der Erkennung von geringen cochleären Veränderungen nachgewiesen werden.

Gestützt wird das Ergebnis der deskriptiven Analyse durch die Statistik. In den beiden hohen Frequenzen aber auch bei $f = 1000$ Hz und 1500 Hz lassen sich signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegeln der Vor- und Nachmessung rechnerisch nachweisen, die auf kontralateraler Seite fehlen. Im Vergleich der Differenzwerte zwischen ipsi- und kontralateraler Seite fanden sich dagegen nur ein signifikanter Unterschied bei $f = 6000$ Hz.

Laut Lange (2000) markiert ein statistisch signifikantes Ergebnis zwar einen Unterschied der beiden Messungen, über die Größenordnung der Differenz wird aber nichts ausgesagt. Neben der statistischen Signifikanz muss auch die klinische Relevanz beurteilt werden. Mit dem etwas gröberen Standardverfahren bei der Aufdeckung von Hörschäden, der Tonaudiometrie, ließen sich in unserer Studie keine Hörverluste nachweisen. Mittels Analyse der DPOAE-Pegelländerungen kann nur eine qualitative Aussage über den Hörverlust getroffen werden. Eine quantitative Bestimmung ist dagegen mithilfe von DPOAE-Wachstumsfunktionen und der Bestimmung der DPOAE-Hörschwellen möglich (Lehnhardt 2009). Sowohl die Wachstumskurvenverläufe mit dem zugehörigen Steigungsprofil als auch die Schwellenschätzungen mittels linearer Regressionsanalyse für jeweils Vor- und Nachmessung ergaben keinen Anhalt auf einen Kompressionsverlust des cochleären Verstärkers. Ein Blick auf die kontralaterale Seite als Vergleichsohr mit ähnlichen Resultaten verdeutlicht: Ein eindeutiger Beweis für das Vorliegen eines Cochleaschadens auf Ebene der äußeren Haarzellen ergab sich nicht. Nur bei $f = 6000$ Hz zeigte sich deutlich die Abnahme des DPOAE-Pegels in allen Pegeleinstellungen auf der ipsilateralen Seite. Eine Steigungszunahme und damit ein Recruitment fehlten auch hier.

Das Ausbleiben eines akuten klinischen Hörschadens deckt sich mit den Erkenntnissen von Liedtke (2010). Dieser kritisiert die Ausführungen im BK-2301-Merkblatt des Bundessozialministeriums für Arbeit und Sozialordnung, wonach bei „Peak“-Pegeln von mehr als 137 dB schon akute Gehörschäden ausgelöst werden könnten. Mit Aufführung einiger wichtiger Publikationen zu diesem Thema stellt er sich gegen diese Behauptung und setzt den Grenzwert, ab dem sich Schäden einstellen würden, auf 150 - 160 dB SPL. Spitzenschalldruckpegel von 133 dB SPL wie in unserem Fall liegen sogar unterhalb des Grenzwertes des Bundesministeriums.

Der DPOAE-Messzeitraum unserer Studie erstreckte sich auf bis zu 24 h nach der VEMP-Messung mit dem Ziel, längerfristige oder später einsetzende Funktionsstörungen an den äußeren Haarzellen aufzudecken. Dabei zeigten sich im Median der Gesamtverlaufskurven keine stärkeren Abweichungen der DPOAE-Pegel zur Vormessung als in der direkten Nachmessung. Schwankungen der DPOAE-Pegel bis zu maximal 2 dB SPL auf beiden Seiten lagen innerhalb des von Wagner aufgestellten Konfidenzintervalls und machen bei Betrachtung der Gesamtgruppe eine subklinische Schädigung des Gehörs durch die VEMP-Diagnostik wenig wahrscheinlich. Dennoch verzeichneten auch hier die Signifikanztests in der 24 h-Messung ähnliche Resultate wie bei der Nachmessung: Der Hochtonbereich und der Bereich um 1000-1500 Hz lieferten teilweise signifikante Unterschiede in den DPOAE-Pegelmessungen. Ein subklinischer Hörschaden kann dementsprechend auch 24 h nach der VEMP-Diagnostik nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die individuelle Vulnerabilität für eine akustische Traumatisierung lässt sich nur in den DPOAE-Einzelverlaufskurven gut nachvollziehen. Etwa 4% der Bevölkerung weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Lärm auf (Hausler 2004). In der vorliegenden Studie wurden die von Wagner et al. (2008) aufgestellten 95%-Konfidenzintervalle zu „multiple-fit“-DPOAE-Messungen bei unterschiedlichen Messeinstellungen übernommen, um in den Einzelverläufen Probanden mit signifikanten Pegelunterschieden herauszufiltern. Lange (2000) erklärt den Einsatz von Konfidenzintervallen als die bessere Alternative zum p-Wert in der Darstellung von klinisch-relevanten Unterschieden. Bei Betrachtung der Einzelverläufe fand sich nur bei $f = 4000$ Hz ein relevanter Unterschied in der Anzahl der signifikant abweichenden Pegel in den Nachmessungen zwischen ipsi- und kontralateralem Ohr. Immerhin bei der Hälfte der Studienteilnehmer lagen signifikante DPOAE-Verluste am exponierten Ohr in einer oder beiden Nachmessungen vor, überwiegend nur in der ersten Nachmessung. Das Fallbeispiel eines Probanden (siehe Abbildung R7-9) unterstreicht die Bedeutung der Einzelfallbeleuchtung und verdeutlicht die interindividuelle Suszeptibilität auf Lärm. Zwar blieb ein klinischer Hörschaden auch hier aus und auch ein Kompressionsverlust war bei diesem Probanden nicht eindeutig zu erkennen. Dennoch ließen sich deutliche Pegeländerungen verzeichnen, die in mehreren Frequenzen und Pegeleinstellungen stattfanden und sich auf der Gegenseite nicht widerspiegeln. Interessant wäre in diesem Zusammenhang die weitere Entwicklung der DPOAE-Pegel und der tonaudiometrisch bestimmten Hörschwelle über die 24 h hinaus.

6 Schluss

In der vorliegenden Studie wurden bei 30 jungen, hörgesunden Erwachsenen cervicale VEMP erfolgreich und stabil abgeleitet. Aufgrund der z.T. niedrig-normalen Amplituden wird ein Absenken der Stimulusintensität unter die von uns empfohlenen 133 dB SPL mit einer geringeren evtl. nicht ausreichenden Reizantwort einhergehen.

Mittels zweier Messverfahren ermittelten wir die Gefahr einer cochleären Innenohrschädigung durch VEMP, wobei sich die DPOAE-Messung als das sensiblere Werkzeug erwies. Die Tonaudiometrie als fortwährender diagnostischer Goldstandard konnte einen klinisch relevanten Hörschaden ausschließen. Auf subklinischer Ebene zeigten sich dagegen statistisch relevante Verluste der otoakustischen Emissionspegel in den hohen Frequenzen (≥ 4000 Hz) und für $f = 1000$ und 1500 Hz. Diese legen eine zumindest vorübergehende funktionelle Beeinträchtigung der äußeren Haarzellen nahe, hatte aber keine klinische Relevanz und beeinträchtigten nicht cochleäre Verstärkerfunktion. Eine individuell unterschiedliche Vulnerabilität auf Lärm konnte zwar nachgewiesen werden und bewirkte bei dieser Lärmbelastung bei lärmempfindlicheren Probanden deutliche, subklinische cochleäre Alterationen. Die Auswirkungen auf die Hörleistung nach mehr als 24 h konnte aufgrund der begrenzten Beobachtungsdauer von 24 h aber nicht beantwortet werden. Laut Lamm (2004) können bei Tierversuchen äußere und innere Haarzellschäden nach Knalltrauma eine Progredienz aufweisen und bis 7 Tage postexpositionell auftreten. Eine fortschreitende Haarzelldegeneration nach Impulslärm über bis zu 18 Monate beschreibt auch Meyer et al (1985) bei Exposition von Meerschweinchen mit Impulslärm.

Angeichts der nachweisbaren subklinischen, cochleären Veränderungen in einigen Frequenzen und des ungewissen Ausbildens eines größeren Hörschadens mehr als 24 h nach der VEMP-Diagnostik empfehlen wir eine generelle Aufklärung des Patienten über mögliche Gefahren einer Innenohrschädigung mit Hörminderung und Tinnitus durch vestibulär evozierte myogene Potenziale. Eine länger angelegte Studie mit Einbringung von höheren Teilnehmerzahlen wäre zudem von Nutzen, um möglicherweise erst später messbare Hörschäden zu detektieren.

7 Literaturverzeichnis

- Ashmore, J. (2002). "Biophysics of the cochlea - biomechanics and ion channelopathies." Br Med Bull **63**: 59-72.
- Attias, J. and I. Bresloff (1996). "Noise induced temporary otoacoustic emission shifts." Journal of basic and clinical physiology and pharmacology **7**(3): 221-233.
- Attias, J., G. Horovitz, et al. (2001). "Detection and Clinical Diagnosis of Noise-Induced Hearing Loss by Otoacoustic Emissions." Noise Health **3**(12): 19-31.
- Avan, P., P. Bonfils, et al. (2001). "Correlations among Distortion Product Otoacoustic Emissions, Thresholds and Sensory Cell Impairments." Noise Health **3**(12): 1-18.
- Balatsouras, D. G., N. Tsimpiris, et al. (2005). "The effect of impulse noise on distortion product otoacoustic emissions." International journal of audiology **44**(9): 540-549.
- Bapat, U. and N. Tolley (2007). "Temporary threshold shift due to recreational firearm use." The Journal of Laryngology & Otology **121**: 927-931.
- Basta, D., I. Todt, et al. (2005). "Normative data for P1/N1-latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air- or bone-conducted tone bursts." Clin Neurophysiol **116**(9): 2216-2219.
- Bath, A. P., N. Harris, et al. (1999). "Effect of conductive hearing loss on the vestibulo-collic reflex." Clin Otolaryngol Allied Sci **24**(3): 181-183.
- Boege, P. and T. Janssen (2002). "Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears." J Acoust Soc Am **111**(4): 1810-1818.
- Brantberg, K., J. Bergenius, et al. (1999). "Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with dehiscence of the superior semicircular canal." Acta Otolaryngol **119**(6): 633-640.
- Brinkmann, H. H. (2000). Techniques and procedures for the measurement of impulse noise. RTO HFM Lecture Series on "Damage Risk from Impulse noise". Maryland, USA, RTO EN-11.
- Brown, S. D., R. E. Hardisty-Hughes, et al. (2008). "Quiet as a mouse: dissecting the molecular and genetic basis of hearing." Nat Rev Genet **9**(4): 277-290.
- Brownell, W. E., C. R. Bader, et al. (1985). "Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells." Science **227**(4683): 194-196.
- Buck, K., P. Hamery, et al. (2010). The European Regulation 2003/10/EC and the Impact of its Application to the Military Noise Exposure. International Congress on Acoustics, ICA 2010, Sydney, Australia, French-German Research Institute, Saint-Louis, France.
- Cheng, P. W. and T. Murofushi (2001). "The effect of rise/fall time on vestibular-evoked myogenic potential triggered by short tone bursts." Acta Otolaryngol **121**(6): 696-699.
- Cheng, P. W. and T. Murofushi (2001). "The effects of plateau time on vestibular-evoked myogenic potentials triggered by tone bursts." Acta Otolaryngol **121**(8): 935-938.
- Clifford, R. E. and R. A. Rogers (2009). "Impulse noise: theoretical solutions to the quandary of cochlear protection." The Annals of otology, rhinology, and laryngology **118**(6): 417-427.
- Colebatch, J. G. (2001). "Vestibular evoked potentials." Curr Opin Neurol **14**(1): 21-26.
- Colebatch, J. G., G. M. Halmagyi, et al. (1994). "Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(2): 190-197.
- Coles, R. R., G. R. Garinther, et al. (1968). "Hazardous exposure to impulse noise." The Journal of the Acoustical Society of America **43**(2): 336-343.

- Dallos, P. and B. Fakler (2002). "Prestin, a new type of motor protein." Nature reviews. Molecular cell biology **3**(2): 104-111.
- Davis, B., W. Qiu, et al. (2004). "The use of distortion product otoacoustic emissions in the estimation of hearing and sensory cell loss in noise-damaged cochleas." Hear Res **187**(1-2): 12-24.
- Deriu, F., E. Tolu, et al. (2005). "A sound-evoked vestibulomasseteric reflex in healthy humans." Journal of neurophysiology **93**(5): 2739-2751.
- Dieterich, M., T. Brandt, et al. (1989). "Otolith function in man. Results from a case of otolith Tullio phenomenon." Brain **112** (Pt 5): 1377-1392.
- Dietrich, S. J. (2009). Erfassung der Auswirkungen von Freizeitlärm auf das auditive Wahrnehmungssystem mittels Messung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen, Technische Universität.
- Emmerich, E., F. Richter, et al. (2005). "Frequency-specific cochlear damage in guinea pig after exposure to different types of realistic industrial noise." Hear Res **201**(1-2): 90-98.
- Emmerich, E., F. Richter, et al. (2000). "The effect of impulse noise exposure on distortion product otoacoustic emissions in the awake guinea pig." Eur Arch Otorhinolaryngol **257**(3): 128-132.
- Engdahl, B., O. Woxen, et al. (1996). "Transient evoked otoacoustic emissions as screening for hearing losses at the school for military training." Scandinavian audiology **25**(1): 71-78.
- Fetter, M. and J. Dichgans (1996). "Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve." Brain **119** (Pt 3): 755-763.
- Fredelius, L. (1988). "Time sequence of degeneration pattern of the organ of Corti after acoustic overstimulation. A transmission electron microscopy study." Acta otolaryngologica **106**(5-6): 373-385.
- Frings, S. and F. Müller, Eds. (2010). Auditorisches System, Stimme und Sprache. Duale Reihe Physiologie. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Gekle, M., Ed. (2010). Physiologie. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Gorga, M. P., S. T. Neely, et al. (2003). "Further efforts to predict pure-tone thresholds from distortion product otoacoustic emission input/output functions." The Journal of the Acoustical Society of America **113**(6): 3275-3284.
- Gorga, M. P., S. T. Neely, et al. (1997). "From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss." Ear and hearing **18**(6): 440-455.
- Halliwell, B. and J. Gutteridge (1999). Free Radicals in Biology and Disease. Oxford, Oxford University Press.
- Hamann, K. F. and R. Haarfeldt (2006). "[Vestibular evoked myogenic potentials]." HNO **54**(5): 415-426; quiz 427.
- Hamernik, R. P. and W. A. Ahroon (1998). "Interrupted noise exposures: threshold shift dynamics and permanent effects." The Journal of the Acoustical Society of America **103**(6): 3478-3488.
- Hamernik, R. P., W. A. Ahroon, et al. (1996). "The cubic distortion product otoacoustic emissions from the normal and noise-damaged chinchilla cochlea." The Journal of the Acoustical Society of America **100**(2 Pt 1): 1003-1012.
- Hamernik, R. P. and S. R.W. (1972). "Cochlear degeneration following impulse noise exposure." J Acoust Soc Am **52**: 131.
- Hamernik, R. P., G. Turrentine, et al. (1986). "Mechanically induced morphological changes in organ of Corti" in: Basic and Applied Mechanisms of Noise Induced Hearing Loss. New York, Raven Press.

- Hausler, R. (2004). "[The effects of acoustic overstimulation]." Therapeutische Umschau. Revue therapeutique **61**(1): 21-29.
- Hoth, S. and K. Neumann, Eds. (2006). Das OAE-Handbuch: Otoakustische Emissionen in der Praxis. Thieme-Verlag, Stuttgart.
- Hu, B. H., W. Guo, et al. (2000). "Intense noise-induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae." Acta oto-laryngologica **120**(1): 19-24.
- Hu, B. H., D. Henderson, et al. (2002). "Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise." Hearing research **166**(1-2): 62-71.
- Hu, B. H., D. Henderson, et al. (2006). "Extremely rapid induction of outer hair cell apoptosis in the chinchilla cochlea following exposure to impulse noise." Hearing research **211**(1-2): 16-25.
- Hultcrantz, E. (1979). "The effect of noise on cochlear blood flow in the conscious rabbit." Acta physiologica Scandinavica **106**(1): 29-37.
- Irle, H., J. M. Hesse, et al. (1998). "Physiological cost of energy-equivalent noise exposures with a rating level of 85 dB (A); hearing threshold shifts associated with energetically negligible continuous and impulse noise." International Journal of Industrial Ergonomics **21**: 451-463.
- Janssen, T. (2000). "Schwellennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres." Zeitschrift für Audiologie: 104-114.
- Janssen, T., Ed. (2001). Otoakustische Emissionen. In: "Praxis der Audiometrie", Lehnhardt E., Laszig R. (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart.
- Janssen, T. (2005). "[Diagnostics of the cochlear amplifier by means of DPOAE growth functions]." HNO **53**(2): 121-133.
- Janssen, T. (2006). "Diagnostik der Lärmschwerhörigkeit mit Otoakustischen Emissionen." 4. Nordbayerisches Forum „Gesundheit und Sicherheit bei der Arbeit“.
- Janssen, T., A. Klein, et al. (2003). "[Automated hearing threshold estimation in newborns using extrapolated DPOAE input/output functions]." HNO **51**(12): 971-980.
- Janssen, T., P. Kummer, et al. (1995). "Wachstumsverhalten der Distorsionsproduktemissionen bei normaler Hörfunktion." Otorhinolaryngol. Nova **5**: 211-222.
- Janssen, T., H. P. Niedermeyer, et al. (2006). "Diagnostics of the cochlear amplifier by means of distortion product otoacoustic emissions." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **68**(6): 334-339.
- Johnson, D. L. and C. Riffle (1982). "Effects of gunfire on hearing level for selected individuals of the Inter-Industry Noise Study." The Journal of the Acoustical Society of America **72**(4): 1311-1314.
- Kemp, D. T. (1978). "Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system." J Acoust Soc Am **64**(5): 1386-1391.
- Kemp, D. T. (2002). "Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use." Br Med Bull **63**: 223-241.
- Kim-Lee, Y., J. H. Ahn, et al. (2008). "Tone burst vestibular evoked myogenic potentials: diagnostic criteria in patients with Meniere's disease." Acta Otolaryngol: 1-5.
- Konopka, W., P. Zalewski, et al. (2001). "Evaluation of Transient and Distortion Product Otoacoustic Emissions before and after shooting practice." Noise & health **3**(10): 29-37.
- Konopka, W., P. Zalewski, et al. (2001). "Evaluation of Transient and Distortion Product Otoacoustic Emissions before and after shooting practice." Noise Health **3**(10): 29-37.
- Kummer, P., T. Janssen, et al. (1995). "Suppression tuning characteristics of the 2 f1-f2 distortion-product otoacoustic emission in humans." J Acoust Soc Am **98**(1): 197-210.

- Kummer, P., T. Janssen, et al. (1998). "The level and growth behavior of the 2 f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss." J Acoust Soc Am **103**(6): 3431-3444.
- Kummer, P., E. M. Schuster, et al. (2006). "[The influence of conductive hearing loss on DPOAE-threshold. The effect of an individually optimized stimulation]." HNO **54**(6): 457-464, 466-457.
- Lamm, K. and W. Arnold (2000). "The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO(2) and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear." Hearing research **141**(1-2): 199-219.
- Lamm, K., C. Michaelis, et al. (2004). "[Inner ear damage due to leisure and broadband noise. An experimental study on initial and permanent functional and morphological damage]." HNO **52**(4): 301-310.
- Lange, S. (2000). "Statistische Signifikanz und klinische Relevanz." Zeitschrift für Hautkrankheiten **75**(4): 225-229.
- Lapsley Miller, J. A., L. Marshall, et al. (2006). "Low-level otoacoustic emissions may predict susceptibility to noise-induced hearing loss." J Acoust Soc Am **120**(1): 280-296.
- Lehnhardt, E. (2001). "Praxis der Audiometrie." Thieme-Verlag, Stuttgart **8.Auflage**.
- Lehnhardt, E., Ed. (2009). Praxis der Audiometrie. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Lehnhardt, E. and T. Janssen, Eds. (2001). Physiologie und Pathophysiologie des Innenohres. In: „Praxis der Audiometrie“, Lehnhardt E., Laszig R. (Hrsg.), Thieme Verlag, Stuttgart.
- LePage, E. L. and N. M. Murray (1993). "Click-evoked otoacoustic emissions: Comparing emission strengths with pure tone audiometric thresholds." Aust. J. Audiol. **15**: 9-22.
- Lieberman, M. C. (1987). "Chronic ultrastructural changes in acoustic trauma: serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates." Hearing research **26**(1): 65-88.
- Lieberman, M. C. and N. Y. Kiang (1978). "Acoustic trauma in cats. Cochlear pathology and auditory-nerve activity." Acta oto-laryngologica. Supplementum **358**: 1-63.
- Liedtke, M. (2010). "[Acute hearing impairment by extremely high sound pressure levels]." HNO **58**(2): 106-109.
- Lim, D. J. (1976). "Ultrastructural cochlear changes following acoustic hyperstimulation and ototoxicity." Ann Otol Rhinol Laryngol **85**(6 PT. 1): 740-751.
- Lim, D. J. and W. Melnick (1971). "Acoustic damage of the cochlea. A scanning and transmission electron microscopic observation." Archives of otolaryngology **94**(4): 294-305.
- Lucertini, M., A. Moleti, et al. (2002). "On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis." J Acoust Soc Am **111**(2): 972-978.
- McFadden, D. and H. S. Plattsmier (1983). "Frequency patterns of TTS for different exposure intensities." The Journal of the Acoustical Society of America **74**(4): 1178-1184.
- Melnick, W. (1991). "Human temporary threshold shift (TTS) and damage risk." The Journal of the Acoustical Society of America **90**(1): 147-154.
- Meyer, C., M. Biedermann, et al. (1985). "Early and late reaction of the guinea pig cochlea to impulse noise." Anat. Anz. **158**: 5-12.
- Murofushi, T., M. Matsuzaki, et al. (1999). "Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin?" Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125**(6): 660-664.
- Nordmann, A. S., B. A. Bohne, et al. (2000). "Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift." Hearing research **139**(1-2): 13-30.

- Ohlemiller, K. K., J. S. Wright, et al. (1999). "Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure." Audiology & neuro-otology **4**(5): 229-236.
- Oxenham, A. J. and S. P. Bacon (2003). "Cochlear compression: perceptual measures and implications for normal and impaired hearing." Ear and hearing **24**(5): 352-366.
- Patterson, J. H. and R. P. Hamernik (1993). "An isohazard function for impulse noise." J Acoust Soc Am **93**(5): 2860-2869.
- Patuzzi, R. (1998). "Exponential onset and recovery of temporary threshold shift after loud sound: evidence for long-term inactivation of mechano-electrical transduction channels." Hear Res **125**(1-2): 17-38.
- Patuzzi, R. (2002). "Non-linear aspects of outer hair cell transduction and the temporary threshold shifts after acoustic trauma." Audiol Neurotol **7**(1): 17-20.
- Pekkarinen, J. (1995). "Noise, impulse noise, and other physical factors: combined effects on hearing." Occupational medicine **10**(3): 545-559.
- Pierson, L. L., K. J. Gerhardt, et al. (1994). "Relationship between outer ear resonance and permanent noise-induced hearing loss." American journal of otolaryngology **15**(1): 37-40.
- Price, G. R. (1983). "Relative hazard of weapons impulses." The Journal of the Acoustical Society of America **73**(2): 556-566.
- Price, G. R. (1986). "Hazard from intense low-frequency acoustic impulses." The Journal of the Acoustical Society of America **80**(4): 1076-1086.
- Rauch, S. D., G. Zhou, et al. (2004). "Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Meniere's disease." Otol Neurotol **25**(3): 333-338.
- Reuter, K., R. Ordonez, et al. (2007). "Overexposure effects of a 1-kHz tone on the distortion product otoacoustic emission in humans." The Journal of the Acoustical Society of America **122**(1): 378-386.
- Robertson, D. (1983). "Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea." Hearing research **9**(3): 263-278.
- Rosengren, S. M., M. S. Welgampola, et al. (2010). "Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future." Clin Neurophysiol **121**(5): 636-651.
- Ruedi, L. and W. Furrer, Eds. (1947). Das akustische Trauma. Basel-New York, Karger Verlag.
- Salmivalli, A. (1979). "Military audiological aspects in noise-induced hearing losses." Acta oto-laryngologica. Supplementum **360**: 96-97.
- Saunders, J. C. and A. Flock (1986). "Recovery of threshold shift in hair-cell stereocilia following exposure to intense stimulation." Hearing research **23**(3): 233-243.
- Seixas, N. S., B. Goldman, et al. (2005). "Prospective noise induced changes to hearing among construction industry apprentices." Occupational and environmental medicine **62**(5): 309-317.
- Siegel, J. H. and E. T. Hirohata (1994). "Sound calibration and distortion product otoacoustic emissions at high frequencies." Hear Res **80**(2): 146-152.
- Spoendlin, H. (1971). "Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation." Acta Otolaryngol **71**(2): 166-176.
- Starck, J., E. Toppila, et al. (2003). "Impulse noise and risk criteria." Noise Health **5**(20): 63-73.
- Streubel, S. O., P. D. Cremer, et al. (2001). "Vestibular-evoked myogenic potentials in the diagnosis of superior canal dehiscence syndrome." Acta Otolaryngol Suppl **545**: 41-49.
- Strutz, J. and W. Mann, Eds. (2001). Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart, Thieme.

- Sutton, L. A., B. L. Lonsbury-Martin, et al. (1994). "Sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions in humans to tonal over-exposure: time course of recovery and effects of lowering L2." Hear Res **75**(1-2): 161-174.
- Todd, N. P., F. W. Cody, et al. (2000). "A saccular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials?: implications for human responses to loud sounds." Hear Res **141**(1-2): 180-188.
- Toppila, E., I. I. Pykko, et al. (2000). "Individual Risk Factors in the Development of Noise-Induced Hearing Loss." Noise Health **2**(8): 59-70.
- Tritthart, H. A., Ed. (2011). Physik und Biophysik für Mediziner. Stuttgart, Schattauer Verlag.
- Tsuprun, V., P. A. Schachern, et al. (2003). "Structure of the stereocilia side links and morphology of auditory hair bundle in relation to noise exposure in the chinchilla." Journal of neurocytology **32**(9): 1117-1128.
- Vinck, B. M., P. B. Van Cauwenberge, et al. (1999). "Sensitivity of transient evoked and distortion product otoacoustic emissions to the direct effects of noise on the human cochlea." Audiology **38**(1): 44-52.
- Wagner, W., G. Heppelmann, et al. (2008). "Test-retest repeatability of distortion product otoacoustic emissions." Ear and hearing **29**(3): 378-391.
- Wang, C. T. and Y. H. Young (2004). "Earlier and later components of tone burst evoked myogenic potentials." Hear Res **191**(1-2): 59-66.
- Wang, L., W. Jiang, et al. (1998). "Inner ear damage in guinea pigs exposed to stable and impulse noise." Chinese medical journal **111**(4): 354-357.
- Wang, S. J. and Y. H. Young (2003). "Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation." Hear Res **185**(1-2): 43-48.
- Welgampola, M. S. and J. G. Colebatch (2001). "Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles." Otol Neurotol **22**(6): 796-802.
- Welgampola, M. S. and J. G. Colebatch (2005). "Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials." Neurology **64**(10): 1682-1688.
- Yamane, H., Y. Nakai, et al. (1995). "The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow." Acta oto-laryngologica. Supplementum **519**: 87-92.
- Young, Y. H. (2006). "Vestibular evoked myogenic potentials: optimal stimulation and clinical application." J Biomed Sci **13**(6): 745-751.
- Zenner, H. P., Ed. (2000). Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen. In: "Physiologie des Menschen", Schmidt R.F., Thews G., Lang F. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- Zhou, G. and L. C. Cox (2004). "Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview." Am J Audiol **13**(2): 135-143.

8 Danksagung

Mein herzliches Dankeschön gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Kai Bötzel, für die Anvertrauung des Themas, der fortlaufend guten Betreuung und der inhaltlichen und formellen Anregungen, welche diese Arbeit zu der endgültigen Form gebracht haben.

Großen Dank gebührt Herrn Oberarzt Dr. med. Eike Krause, der von HNO-Seite aus über all die Jahre mein wissenschaftliches Arbeiten geschult und mit allen Kräften unterstützt hat.

Ein Dankeschön richtet sich an folgende Kolleginnen bzw. Kollegen, die einen essentiellen Beitrag zu meiner Arbeit geleistet haben: Herrn Dr. rer. nat. Markus Drexler, Herrn Dr. Arun Singh, Herrn Dr. rer. nat. Siegbert Krafczyk, Herrn Dr. med. Bernhard Olzowy, Herrn Dr. med. Johannes Levin, Herrn Dr. rer. hum. biol. Joachim Hecht, alle zuständigen Audiologie Assistentinnen der HNO-Ambulanz;

Vielen lieben Dank an alle meine Probanden für die Bereitschaft zur Teilnahme, für die investierte Zeit und Geduld bei den teils langwierigen Experimenten.

Zuletzt ein Dank an meine Familie für den starken Rückhalt während all der Höhen und Tiefen im Anfertigen dieser Arbeit.